

**Farmacotherapie bij kinderen:  
Kennislacunes in beeld gebracht**

**(Pharmacotherapy in Children:  
Identifying Knowledge Gaps)**

**RAND** *Europe*

**in opdracht van  
het College voor Zorgverzekeringen (CVZ)**

**Achtergronddocument behorende bij  
"Farmacotherapie bij kinderen: Van kunst tot wetenschap"**

**MR-1585/2-CVZ**

**Juli 2002**

**Ineke van Beusekom  
Ingrid Geesink  
Mirjam van het Loo  
James P. Kahan**

**DISTRIBUTION STATEMENT A**  
Approved for Public Release  
Distribution Unlimited

**20030324 080**

**Farmacotherapie bij kinderen:  
Kennislacunes in beeld gebracht**

**(Pharmacotherapy in Children:  
Identifying Knowledge Gaps)**

**RAND** *Europe*

**in opdracht van  
het College voor Zorgverzekeringen (CVZ)**

**Achtergronddocument behorende bij  
"Farmacotherapie bij kinderen: Van kunst tot wetenschap"**

**MR-1585/2-CVZ**

**Juli 2002**

**Ineke van Beusekom  
Ingrid Geesink  
Mirjam van het Loo  
James P. Kahan**

ISBN: 0-8330-3305-0

RAND is a nonprofit institution that helps improve policy and decisionmaking through research and analysis. RAND® is a registered trademark. RAND's publications do not necessarily reflect the opinions or policies of its research sponsors.

© Copyright 2002 RAND

All rights reserved. No part of this book may be reproduced in any form by any electronic or mechanical means (including photocopying, recording, or information storage and retrieval) without permission in writing from RAND.

Published 2002 by RAND

1700 Main Street, P.O. Box 2138, Santa Monica, CA 90407-2138

1200 South Hayes Street, Arlington, VA 22202-5050

201 North Craig Street, Suite 202, Pittsburgh, PA 15213-1516

RAND URL: <http://www.rand.org/>

To order RAND documents or to obtain additional information, contact Distribution Services: Telephone: (310) 451-7002; Fax: (310) 451-6915; Email: [order@rand.org](mailto:order@rand.org)

## Voorwoord

Op verzoek van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft RAND Europe een onderzoek uitgevoerd naar kennislacunes met betrekking tot farmacotherapie bij kinderen. Dit onderzoek is erop gericht inzicht te verwerven in de knelpunten die bestaan omtrent het gebruik van geneesmiddelen bij kinderen, en tevens oplossingsrichtingen voor die knelpunten aan te dragen.

De knelpunten zijn onderverdeeld in de categorieën medisch-inhoudelijk en organisatorisch. De medisch-inhoudelijke knelpunten hebben betrekking op het ontbreken van kennis over specifieke geneesmiddelen. Dit onderwerp komt uitgebreid aan de orde in dit achtergronddocument en wordt beknopt samengevat in de hoofdrapportage die voorafgaat aan dit document. De organisatorische knelpunten omvatten alle factoren die de totstandkoming van passende farmacotherapeutische zorg bij kinderen belemmeren. Deze knelpunten komen aan bod in de hoofdrapportage bij dit document, "Farmacotherapie bij kinderen: Van kunst tot wetenschap", waarin tevens wordt ingegaan op de mogelijke oplossingsrichtingen.

Voor meer informatie over dit onderzoek kunt u contact opnemen met:

Mw. J.J.H. Waterreus, huisarts-epidemioloog  
College voor Zorgverzekeringen  
Secretariaat BOG  
Postbus 396  
1180 BD Amstelveen  
Tel: +31-20-347.55.18  
Fax: +31-20-347.57.24  
Email: YWaterreus@cvz.nl

Of met de schrijvers van dit rapport:

RAND Europe  
Newtonweg 1  
2333 CP Leiden  
reinfo@rand.org





# Inhoudsopgave

<b>Voorwoord.....</b>	<b>3</b>
<b>Inhoudsopgave.....</b>	<b>5</b>
<b>Hoofdstuk 1 Inleiding.....</b>	<b>7</b>
1.1 Achtergrond .....	7
1.2 Doelstelling en opzet van het onderzoek .....	8
1.3 Opzet van het rapport.....	10
<b>Hoofdstuk 2 Methodologie.....</b>	<b>11</b>
2.1 Inleiding .....	11
2.2 Literatuuronderzoek .....	13
2.3 Vragenlijsten .....	15
2.4 Interviews.....	21
2.5 Inhoudelijke commissie.....	23
<b>Hoofdstuk 3 Resultaten .....</b>	<b>27</b>
3.1 Literatuuronderzoek .....	27
3.2 Vragenlijsten .....	32
3.3 Groepsinterviews .....	35
3.4 Inhoudelijke commissie.....	43
<b>Nawoord.....</b>	<b>53</b>
<b>Literatuurlijst.....</b>	<b>55</b>
<b>Bijlage A:Lijst geïnterviewden .....</b>	<b>56</b>
<b>Bijlage B:Schriftelijke vragenlijst.....</b>	<b>59</b>
<b>Bijlage C:Analyse schriftelijke vragenlijst.....</b>	<b>79</b>
<b>Bijlage D:Interviewprotocol.....</b>	<b>95</b>
<b>Bijlage E:Scorelijst inhoudelijke commissie .....</b>	<b>101</b>
<b>Bijlage F:Literatuuronderzoek .....</b>	<b>107</b>



# Hoofdstuk 1      Inleiding

## 1.1 Achtergrond

De effecten van toediening van geneesmiddelen aan kinderen kunnen afwijken van die bij volwassenen, zo wordt algemeen erkend. Om te komen tot passende farmacotherapeutische zorg voor kinderen is het dan ook van groot belang dat klinisch geneesmiddelenonderzoek niet alleen bij volwassenen, maar ook bij kinderen wordt uitgevoerd. Klinisch onderzoek bij kinderen is echter duur, moeilijk te realiseren en weinig aantrekkelijk voor de farmaceutische industrie. Dientengevolge wordt relatief weinig klinisch onderzoek naar geneesmiddelengebruik bij kinderen uitgevoerd. Uit onderzoek is gebleken dat voor ongeveer 70% van de potentieel bij kinderen te gebruiken geneesmiddelen geen wetenschappelijk getoetste gegevens beschikbaar zijn over de juiste dosis, werking en bijwerking voor het kind (Van den Anker, 2000). Bovendien zijn niet alle artsen die geneesmiddelen aan kinderen voorschrijven op de hoogte van de wetenschappelijk getoetste gegevens die wel voorhanden zijn. Daarom is het waarschijnlijk dat de farmacotherapeutische behandeling die kinderen krijgen momenteel niet optimaal is. Een onlangs gepubliceerd proefschrift over *unlicensed* en *off-label* medicijngebruik bij kinderen versterkt dit vermoeden. In dit proefschrift werden enkele voorbeelden beschreven van *off-label* en niet voor kinderen geregistreerde geneesmiddelen die na toediening aan kinderen tot ernstige bijwerkingen hebben geleid. In een gecontroleerde onderzoeksomgeving waren deze problemen waarschijnlijk eerder onderkend.<sup>1</sup>

De meeste geneesmiddelen worden uitsluitend getest op volwassenen, aangezien klinisch onderzoek bij kinderen slechts beperkt mogelijk is. Maar juist in de hoogste en laagste leeftijdscategorieën, die van ouderen en kinderen, reageert een menselijk lichaam anders op geneesmiddelen: verschillen in farmacokinetiek en -dynamiek vereisen een aangepaste dosering om het gewenste effect te sorteren (therapeutisch en niet toxisch). Voor kinderen ontbreekt die specifieke dosering vaak, evenals een aangepaste toedieningsvorm. Dientengevolge wordt doorgaans een afgeleide van de dosis voor volwassenen gehanteerd. In de werking en bijwerking, ook op de langere termijn, bestaat dan niet altijd inzicht. Als gevolg

---

<sup>1</sup> 't Jong, G., 2002.

daarvan is de farmacotherapeutische behandeling van kinderen waarschijnlijk niet in alle gevallen optimaal.

## **1.2 Doelstelling en opzet van het onderzoek**

### *Onderzoeksopdracht*

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft RAND Europe gevraagd onderzoek te doen naar onder andere kennislacunes met betrekking tot farmacotherapie bij kinderen. De oorspronkelijke onderzoeksopdracht was vooral gericht op het identificeren van typen geneesmiddelen die nader onderzoek vereisen bij kinderen. Al vrij snel na aanvang van het project bleek echter dat deze medisch-inhoudelijke problemen niet los kunnen worden gezien van de bredere context van de kindergeneeskunde. Een uitbreiding van de onderzoeksvraag volgde, waarbij ook de organisatorische en beleidscontext een plek hebben gekregen in de analyse: alle factoren die totstandkoming van passende farmacotherapeutische zorg voor kinderen faciliteren of juist belemmeren.

Uiteindelijk heeft deze opzet geresulteerd in enerzijds een hoofdrapportage over alle knelpunten die van belang zijn met betrekking tot farmacotherapie bij kinderen, dat wil zeggen zowel medisch-inhoudelijke als beleidsmatige knelpunten, inclusief mogelijke oplossingsrichtingen; en anderzijds dit achtergronddocument waarin de medisch-inhoudelijke problemen gedetailleerd zijn beschreven. Deze medisch-inhoudelijke knelpunten hebben betrekking op het ontbreken van kennis over toepassing van specifieke medicijnen bij kinderen en zijn het onderwerp van dit achtergronddocument.

### *Algemene doelstelling*

Dit onderzoek heeft als doel te komen tot aandachtspunten voor verbetering van de farmacotherapeutische zorg die aan kinderen wordt geboden. Wij hopen deze aandachtspunten te identificeren aan de hand van vier doelstellingen, die hieronder kort worden toegelicht.

De eerste doelstelling van het project is het **in kaart brengen van de knelpunten** die een optimale farmacotherapeutische behandeling van kinderen in de weg staan. Het begrip knelpunten wordt hier in de breedst mogelijke betekenis gehanteerd, dat wil zeggen dat alle denkbare knelpunten

ten aanzien van geneesmiddelengebruik bij kinderen binnen dit project plaats hebben.

De tweede doelstelling van het project is **het identificeren van mogelijke oplossingsrichtingen voor de gevonden knelpunten**. Voor de mogelijke oplossingen wordt aangegeven welke knelpunten zij beogen aan te pakken, hoe zij dat beogen doen, maar ook welke bezwaren daar mogelijk aan kleven. Nadat een genuanceerd beeld van de verschillende mogelijke oplossingsrichtingen is verkregen, wordt nagegaan welk samenhangend pakket van oplossingen het meest wenselijk is. De volgende stap is het maken van een begin met de implementatie van deze oplossingen. Dat betekent dat inzicht moet bestaan in de activiteiten die nodig zijn om deze oplossingen daadwerkelijk tot stand te brengen en in de actoren die daarbij een voortrekkersrol moeten vervullen. Ook hieraan wordt in dit rapport aandacht besteed.

De derde doelstelling van het onderzoek is **na te gaan in hoeverre een organisatiestructuur, die zich specifiek bezighoudt met farmacotherapie bij kinderen, een van de oplossingen kan zijn** en welke kenmerken die organisatiestructuur zou moeten hebben. Om een beter inzicht te krijgen in een goede structuur is onder andere inzicht nodig in: a) de taken die vervuld moeten worden: wat wordt reeds gedaan en wat moet worden gedaan?; en b) de bestaande netwerken en organisaties die zich met gerelateerde onderwerpen bezighouden.

Het vierde doel van dit onderzoek is **het identificeren van de behoefte aan onderzoek** naar specifieke geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen. Zoals uit de voorgaande paragraaf blijkt, zou naar zeer veel middelen onderzoek bij kinderen moeten plaatsvinden. Bij de uitvoering van deze doelstelling van het onderzoek wordt gekeken voor welke geneesmiddelen op korte termijn de grootste behoefte aan informatie bestaat en welk type onderzoek (naar bijvoorbeeld effectiviteit, bijwerkingen of lange-termijneffecten) nodig is.

Deze laatste doelstelling richt zich dus op medisch-inhoudelijke knelpunten, terwijl de eerste drie doelstellingen ingaan op problemen in de context van farmacotherapie bij kinderen.

### **1.3 Opzet van het rapport**

In dit achtergronddocument staat identificatie van de lacunes in specifieke kennis over farmacotherapie bij kinderen centraal; de vierde doelstelling. Hiermee wordt bedoeld de beschikbare informatie voor artsen over het gebruik van specifieke geneesmiddelen voor specifieke aandoeningen bij kinderen. De opgave die hieraan ten grondslag ligt is te identificeren in hoeverre farmacotherapeutische zorg aan kinderen kan worden verbeterd door meer onderzoek te doen naar toepassing van specifieke geneesmiddelen bij kinderen. De bredere en meer beleidsgeoriënteerde context is reeds besproken in de hoofdrapportage behorende bij dit document.

Dit achtergronddocument is als volgt opgebouwd. In hoofdstuk 2 wordt de gehanteerde methodologie belicht, terwijl in hoofdstuk 3 de resultaten van de diverse deelonderzoeken worden gepresenteerd. Tenslotte kent dit document een uitgebreide reeks bijlagen: de lijst met geïnterviewde personen (bijlage A), de schriftelijke vragenlijst (bijlage B), de analyse van die vragenlijst (bijlage C), het interviewprotocol (bijlage D), de scorelijsten van de inhoudelijke commissie (bijlage E) en tenslotte de in het kader van dit project uitgevoerde literatuurstudie (bijlage F).

## **Hoofdstuk 2      Methodologie**

### **2.1 Inleiding**

Deze rapportage gaat in op de kennislacunes met betrekking tot het voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen. Dit thema strekt zich uit over het gehele veld der kindergeneeskunde; een brede en ambitieuze opzet. Om toch een enigszins nauwkeurig beeld te krijgen van de onderzoeksbehoefte in Nederland hebben we verschillende methoden toegepast. In deze inleiding bespreken we de opbouw van het onderzoek en de samenhang van de verschillende componenten. In de navolgende paragrafen zullen we de precieze methodologische opbouw van ieder van de genoemde componenten bespreken.

Sommige medicijnen worden voor meerdere ziektes voorgeschreven en soms zijn meerdere medicijnen geschikt om één ziekte te behandelen. Een onderzoek naar farmacotherapie bij kinderen dient er rekening mee te houden dat een medicijn altijd voor een bepaalde indicatie wordt voorgeschreven. Daarom ging dit project van start met een literatuuronderzoek naar de bestaande klinische kennis met betrekking tot de belangrijkste ziektevelden in de kindergeneeskunde. Hierbij werd gekeken welke farmacotherapeutische kennis aanwezig is voor de behandeling van ziektes binnen deze ziektevelden en welke kennis lijkt te ontbreken. Hierbij werd dus het ziektebeeld centraal gesteld en vanuit de ziekte naar het medicijn geredeneerd.

Op basis van het literatuuronderzoek is een aantal medicijnen geselecteerd, waarover een vragenlijst is gestuurd aan kinderartsen, huisartsen en apothekers om te achterhalen welke (groepen) geneesmiddelen volgens hen op korte termijn klinisch onderzoek behoeven. Bij deze vragenlijst was het tevens van belang een indicatie te krijgen van de mate waarin respondenten het gebrek aan klinisch onderzoek naar bepaalde veelgebruikte medicijnen als probleem ervaren.<sup>2</sup> Hierbij werd dus, in tegenstelling tot het literatuuronderzoek, vanuit specifieke medicijnen geredeneerd. Deze keuze werd gemaakt om te voorkomen dat slechts een zeer beperkt aantal medicijnen in de vragenlijst zou kunnen worden opgenomen. Daarnaast konden de respondenten zelf een aantal medicijnen

---

<sup>2</sup> Vaak bestaat namelijk al praktijkervaring met een bepaald middel dat buiten de geregistreerde indicatie wordt voorgeschreven en een klinische trial voegt in dat geval wellicht weinig toe aan de bestaande kennis.



toevoegen ten aanzien waarvan volgens hen een belangrijke informatiebehoefte bestond. Tenslotte werd de respondenten gevraagd aan te geven naar welke vijf medicijnen als eerste klinisch onderzoek zou moeten plaatsvinden en voor welke indicatie dit zou zijn. Zo werden ziekte en medicijn weer aan elkaar gekoppeld.

Na de literatuurstudie en schriftelijke vragenlijst is een aantal groepsinterview en telefonische interviews gehouden om de uitkomsten van de vragenlijst te valideren en te completeren. In deze interviews werden de resultaten van de vragenlijst besproken en werd de respondenten gevraagd in hoeverre zij zich herkenden in de resultaten. Tevens werd de respondenten gevraagd welke informatiebehoeften het belangrijkste zijn in hun veld van expertise.

Het gehele traject werd begeleid door een inhoudelijke commissie van gerespecteerde artsen en apothekers met expertise in de farmacotherapie en kindergeneeskunde. De inhoudelijke commissie reageerde op conceptversies van het literatuuronderzoek, de vragenlijst en de protocols voor de interviews. Na afloop van de interviews besprak de inhoudelijke commissie de resultaten en gaf op een scorelijst aan of kennisontwikkeling (bijvoorbeeld via klinisch onderzoek) voor ieder van de geselecteerde medicijnen nodig zou zijn en, zo ja, of dit onderzoek naar veiligheid, werkzaamheid of lange-termijneffecten van het medicijn betrof. Tevens werd aangegeven of verspreiding van bestaande informatie een bijdrage zou kunnen leveren aan verbetering van de farmacotherapeutische zorg aan kinderen.

De complexiteit van de behandelde problematiek vereist een multidimensionale aanpak, die sterk tot uiting komt in de gehanteerde methodologie. Geen van de afzonderlijke methodes (literatuur, vragenlijsten, interviews, inhoudelijke commissie) kan onafhankelijk van de anderen een afdoende antwoord geven op de gestelde onderzoeksvraag. Juist de combinatie en integratie van methoden geeft een goed beeld van de belangrijkste aandachtsgebieden voor klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen.

De termen *off-label* en *unlicensed* tenslotte komen regelmatig terug in de literatuur over farmacotherapie bij kinderen. Veel studies over de mogelijke effecten van kennislacunes gaan uit van medicijnen die *off-label* of *unlicensed* worden voorgeschreven. Met *off-label* wordt bedoeld dat wel een registratie bestaat, maar dat het medicijn wordt voorgeschreven buiten de geregistreerde indicatie.

Als geen enkele registratie bestaat voor het medicijn, dan is sprake van *unlicensed* voorschrijven.<sup>3</sup>

## 2.2 Literatuuronderzoek

De eerste stap binnen dit onderzoek naar farmacotherapie bij kinderen bestond uit een literatuuronderzoek naar de beschikbare klinische kennis met betrekking tot de belangrijkste ziektevelen binnen de kindergeneeskunde. Het inventariseren van de bestaande literatuur biedt tevens indirect inzicht in de kennislacunes ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen.

Binnen het literatuuronderzoek werd in zowel elektronische als niet-elektronische databestanden gezocht naar wetenschappelijke artikelen over farmacotherapie bij kinderen. Daarbij werden onder andere de volgende databestanden geraadpleegd: PubMed, Embase, Cochrane Controlled Trials Register en Cochrane Database of Systematic Reviews. Ook werden enkele internationale tijdschriften (*British Medical Journal*, en *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*) en nationale vakbladen (Medisch Contact, Geneesmiddelenbulletin en Nederlands Tijdschrift voor Kindergeneeskunde) doorlopen om inzicht te krijgen in actuele discussies omtrent farmacotherapie bij kinderen. Er werd zoveel mogelijk gezocht naar recente *systematic reviews* (1995-2001), dat wil zeggen naar artikelen die een overzicht geven van de literatuur die over een bepaald onderwerp is verschenen. Wanneer geen recente *systematic reviews* beschikbaar waren, werd gezocht naar reviews van vóór 1995 en/of *randomized clinical trials* (RCTs).

In het literatuuronderzoek werden onder meer de volgende (combinaties van) zoektermen gebruikt: medication, p(a)ediatric, child, off-label, unlicensed, pharmacol\*, clinical trial en review. Op basis van deze brede selectie van potentieel relevante literatuur werden vervolgens de titels van de gevonden artikelen bestudeerd en de voor dit onderzoek relevante artikelen geselecteerd. Dit betrof ten eerste artikelen die informatie bevatten over niet-geregistreerd of *off-label* gebruik van geneesmiddelen binnen de kindergeneeskunde. Ten tweede werd gericht gezocht

---

<sup>3</sup> Meer specifiek, en in navolging van Turner et al (1997) en 't Jong (2002), wordt *off-label* gebruik in deze studie gedefinieerd als een voorschrift aan een kind van een geregistreerd geneesmiddel beneden de in de productinformatie vermelde minimumleeftijd of voor een niet-geregistreerde indicatie, toedieningsweg of -vorm, dosering of frequentie van doseren. Van *unlicensed* of niet-geregistreerd gebruik is sprake wanneer bij registratie geen toestemming is gegeven (door CBG of EMA) voor het gebruik van het geneesmiddel door kinderen of indien het geneesmiddel voor geen enkele indicatie of leeftijdsgroep werd geregistreerd.

op artikelen die betrekking hebben op geneesmiddelengebruik ten aanzien van een aantal specifieke ziektebeelden binnen de kindergeneeskunde.

Het literatuuronderzoek begon met het verzamelen van algemene reviews over farmacotherapie bij kinderen en over een aantal onderwerpen dat hierbij van belang is, zoals dosering, interacties, bijwerkingen, farmacokinetiek en farmacodynamiek. Bovendien werden artikelen verzameld over *off-label* en *unlicensed* gebruik van geneesmiddelen bij kinderen.

Gezien de omvang en complexiteit van het veld der kindergeneeskunde was het binnen dit onderzoek niet mogelijk alle ziektebeelden te bestuderen. Om die reden is ervoor gekozen een aantal specifieke ziektebeelden te selecteren voor het literatuuronderzoek en deze nader te bestuderen. Op deze wijze bestaat in ieder geval voor deze ziektebeelden een goed beeld van de mate waarin wetenschappelijk onderzoek naar dat ziektebeeld is gedaan en de mate waarin dergelijk onderzoek ontbreekt. Ook kan het een goed beeld geven van het type kennislacunes dat voorkomt in de kinderfarmacotherapie. Dit betekent echter niet dat dit onderzoek zich heeft beperkt tot deze geselecteerde ziektebeelden; in latere fasen van het onderzoek hadden verschillende groepen betrokkenen de mogelijkheid de lijst geselecteerde ziektebeelden te wijzigen en aan te vullen. Via die weg kon in dit onderzoek een goed beeld worden geschetst van de belangrijkste probleemgebieden binnen de kindergeneeskunde.

De selectie van ziektebeelden ten behoeve van het literatuuronderzoek verliep aan de hand van een aantal criteria, namelijk:

- De prevalentie van ziektebeelden binnen de kindergeneeskunde; het onderzoek richtte zich voornamelijk op de meest voorkomende ziektebeelden.
- De mate waarin discussie bestaat over geneesmiddelengebruik bij specifieke ziektebeelden; minder vaak voorkomende ziektebeelden werden geïnccludeerd wanneer daar veel discussie over bestaat, bijvoorbeeld omdat geneesmiddelen voor dat ziektebeeld vaak niet-geregistreerd of *off-label* worden voorgeschreven of omdat deze veel bijwerkingen hebben.
- Artikelen over neonaten en kinderen jonger dan 3 maanden zijn niet in het onderzoek geïnccludeerd.

Op basis van deze criteria zijn de volgende ziektegebieden in het literatuuronderzoek opgenomen. Binnen deze ziektegebieden werden tevens specifieke ziektebeelden geselecteerd, die hier tussen haakjes zijn weergegeven:

- Allergie en immunologie (astma en allergische rhinitis)
- Infectieziekten (otitis media, respiratoir syncytiaal virus, urineweginfectie en infecties van de bovenste luchtwegen)
- Endocrinologie (diabetes mellitus type 1 and 2, groeihormoondeficiëntie, congenitale adrenale hyperplasie en hypothyreoïdie)
- Psychiatrie (ADHD, autisme, depressie en enuresis)
- Neurologie (epilepsie).

Bestudering van deze vijf ziektegebieden zou leiden tot een representatief beeld van de belangrijkste typen problemen met betrekking tot de pediatrische farmacotherapie. Zowel bij allergie en immunologie als bij infectieziekten is sprake van velden die het grootste deel omvatten van de totale populatie pediatrische patiënten. Astma bijvoorbeeld is een zeer veelvoorkomend probleem in de kinderleeftijd, terwijl antibiotica veel worden voorgeschreven bij infectieziekten. Voor de andere drie groepen bleek uit de literatuur en uit ervaringen van de kinderarts in het projectteam dat een aantal ziektebeelden een groot probleem vormt binnen de kindergeneeskunde en dat er controversen bestaan over de juiste farmacotherapeutische behandeling. Een voorbeeld hiervan is Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

In eerste instantie leverde het literatuuronderzoek ongeveer 30.000 treffers op. Na toetsing van de gevonden artikelen aan de hand van de gehanteerde criteria [namelijk type onderzoek (*systematic review* of RCT), publicatiedatum (1995-2001), informatie over off-label voorschrijven of over specifieke ziektebeelden, etc.] werden 600 artikelen in het literatuuronderzoek opgenomen.

Het volledige literatuuronderzoek is opgenomen in Bijlage F.

### **2.3 Vragenlijsten**

Het literatuuronderzoek gaf informatie over welke wetenschappelijk onderbouwde informatie beschikbaar is. Het kan echter voorkomen dat in de praktijk reeds veel informatie aanwezig is over een medicijn dat niet voor toepassing bij kinderen is geregistreerd, of dat de bestaande wetenschappelijke informatie niet voor alle pediatrische patiënten van toepassing is. Om te onderzoeken over welke medicijnen een informatiebehoefte bestaat bij artsen en apothekers, is een vragenlijst verstuurd naar 50% van alle 900 Nederlandse kinderartsen die bij de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) zijn aangesloten en naar

200 huisartsen en 200 apothekers in heel Nederland. De huisartsen werden geselecteerd door per provincie een systematische steekproef te nemen van alle huisartsen die in de on-line telefoongids van KPN staan. Voor de selectie van de apothekers werd gebruik gemaakt van de Ledenlijst 2001 van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP), waarbij 100 gevestigde algemene apothekers en 100 ziekenhuisapothekers op systematische wijze werden geselecteerd. De NVK heeft adresstickers van al haar leden voor eenmalig gebruik ter beschikking gesteld. Hiervan werden alle oneven genummerde stickers gebruikt.

Aangezien kinderartsen de belangrijkste actor vormen bij zowel het voorschrijven van geneesmiddelen als bij het ontwikkelen (middels onderzoek) en verspreiden van kennis, is besloten hier een zeer grote steekproef te nemen. Bij de huisartsen en apothekers is uitgegaan van een respons van 25-30%. Om een betekenisvolle statistische analyse te kunnen uitvoeren, waren ongeveer 70 geretourneerde vragenlijsten nodig, zodat besloten is 200 vragenlijsten naar iedere beroepsgroep te sturen.

De respons op de vragenlijsten was lager dan verwacht:

	Populatie	Steekproef	Respons		
			Deel 1	Deel 2	Deel 3
Kinderartsen	900	450(50%)	124(27,6%)	64(14,2)	78(17,3%)
Huisartsen	5564	200(3,5%)	30(15%)	8(4%)	17(8,5%)
Apothekers	4007	200(5%)	20(10%)	15(7,5%)	14(7%)

De respons onder huisartsen en apothekers was dermate laag dat wij hebben besloten alleen een statistische analyse te doen van de vragenlijsten ingestuurd door kinderartsen. De vragenlijsten ingestuurd door huisartsen en apothekers zijn echter wel bestudeerd en op de belangrijkste bevindingen daarvan op enkele plaatsen kort ingegaan. Bij het verwerken van de resultaten is voornamelijk uitgegaan van de vragenlijsten die door 124 kinderartsen volledig of deels zijn ingevuld en geretourneerd.

De vragenlijsten zelf zijn opgenomen in Bijlage B. In deze paragraaf wordt de methodologie ervan uiteengezet.

#### *Keuze van geneesmiddelen*

Een geneesmiddel kwam in aanmerking voor opname in de vragenlijst indien dit voldeed aan één of meer van de volgende voorwaarden. Het geneesmiddel:

- komt voor in de top tien van medicijnen die binnen de extramurale zorg het meest aan kinderen worden voorgeschreven;
- wordt volgens onderzoek van *Conroy et al.* (BMJ, 2000) regelmatig *off-label* voorgeschreven<sup>4</sup>;
- wordt voorgeschreven voor een ziekte die, blijkens het literatuuronderzoek en gesprekken met enkele kinderartsen, momenteel onderwerp van discussie is in de kindergeneeskunde; en/of
- is zelf onderwerp van discussie in de kindergeneeskunde, blijkens het literatuuronderzoek en gesprekken met enkele kinderartsen, bijvoorbeeld omdat de lange-termijneffecten onbekend zijn of omdat dosering of toediening nog onvoldoende onderzocht zijn.

De volgende tabel beschrijft welke geneesmiddelen op basis van deze criteria in de vragenlijst voor huisartsen en kinderartsen zijn opgenomen en om welke reden dat is gebeurd.

---

<sup>4</sup> Dit is een recent onderzoek waarin ook Nederlandse centra participeerden, zodat het een goede basis voor dit onderzoek vormde.

**Tabel 1:** geselecteerde medicijnen en reden voor opname in de vragenlijst

<b>Medicijn</b>	<b>Reden opname in vragenlijst</b>
Amoxicilline	Top 10 + veel <i>off-label</i> gebruik
Beclometason	Top 10 + veel <i>off-label</i> gebruik
Budesonide	Top 10 + veel <i>off-label</i> gebruik
Carbamazepine	Ter behandeling van ADHD – nog weinig over bekend
Cetirizine	Top 10
Coffeïne	Discussie over leeftijdsgroepen
Deptropine	Ernstige bijwerkingen bij overdosering
Desmopressine	Top 10
Domperidon	Top 10 + verschillend voorschrijfgedrag huisartsen/kinderartsen
Fenobarbital	Onduidelijkheid over toepassing bij epilepsie
Fluoxetine	Onderwerp van discussie bij toepassing kinderen
Fluticason	Top 10 + <i>off-label</i> gebruik; gevolgen op lange termijn onbekend
Fluvoxamine	Onderwerp van discussie bij toepassing voor depressie bij kinderen
Hydrocortison	Top 10; lange-termijneffecten onbekend
Inhalatie corticosteroïden	Discussie over dosering en toediening
Levothyroxine	Ter behandeling van hypothyreoïdie; lastig ziektebeeld bij kinderen
Loratadine	Ter behandeling van allergische rhinitis; veel voorkomend ziektebeeld
Methylfenidaat	ADHD onderwerp van discussie; indicatie voor kinderen v.a. 6 jaar; lange-termijneffecten onbekend
Prednison	Lange-termijneffecten onbekend
Salbutamol	Top 10
Sulfasalazine	Darmziekten momenteel onderwerp van discussie
5-asa/sulfasalazine	Darmziekten momenteel onderwerp van discussie

De vragenlijst voor apothekers week enigszins af van de vragenlijsten die aan kinderartsen en huisartsen zijn toegestuurd, en bevatte bijvoorbeeld ook vragen over oxazepam en insuline. Gezien de hoge non-respons onder apothekers en huisartsen, is deze vragenlijst echter niet geanalyseerd. Om deze reden zullen we hier dan ook niet verder op ingaan.

### *Opbouw vragenlijst*

De vragenlijst omvatte drie delen. Het eerste deel van de vragenlijst bestond uit 22 vragen, die ieder betrekking hadden op een specifiek geneesmiddel. De arts werd gevraagd aan te geven of zij het betreffende geneesmiddel wel eens voorschrijven, en zo ja, of zij voldoende weten over de dosering, bijwerkingen en interactie met andere geneesmiddelen. Aangezien overwegingen over farmacokinetiek en -dynamiek de basis vormen voor de keuze van de dosering, werden deze niet apart opgenomen. Wanneer een arts aangaf onvoldoende kennis te hebben over de interactie van het genoemde geneesmiddel met een of meer andere geneesmiddelen, werd vervolgens gevraagd welk(e) geneesmiddel(en) dat betreft. Tenslotte konden de artsen aangeven of zij behoefte hebben aan meer leeftijdsspecifieke informatie over geneesmiddelengebruik en welk(e) leeftijdsgroep(en) daarbij de meeste aandacht verdienen. De artsen konden een score geven tussen 1 en 5, waarbij de score 1 betekent dat de arts vindt dat hij onvoldoende informatie over dit medicijn had en de score 5 dat hij of zij over ruim voldoende informatie beschikte. In de analyse zijn we ervan uitgegaan dat de arts bij de scores 1 en 2 te weinig informatie over een medicijn heeft en dat er bij de scores 4 en 5 voldoende informatie over dat medicijn beschikbaar is. De score 3 is geïnterpreteerd als: meer informatie over dit geneesmiddel is welkom, maar heeft geen onmiddellijke prioriteit. Het ging hierbij overigens niet om de hoeveelheid informatie die beschikbaar is, of het gegeven of een medicijn geregistreerd is of niet, maar om de vraag of de respondenten het gevoel hadden dat zij voldoende wisten over een medicijn; hun kennis kon ook voortkomen uit richtlijnen, congresbijeenkomsten of eigen ervaring. Dit werd toegelicht in de begeleidende brief bij de vragenlijst.

Hieronder is een voorbeeldvraag weergegeven uit de vragenlijst die door de artsen is ingevuld.



**Figuur 1: voorbeeldvraag**

**Schrijft u pediatrische patiënten wel eens amoxicilline voor?**  
0 Nee – ga naar de volgende vraag  
0 Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?  
Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

0	0-3 maanden
0	3-12 maanden
0	1-4 jaar
0	4-14 jaar

In het tweede deel van de vragenlijst werd de artsen gevraagd aan te geven naar welke geneesmiddelen, die niet waren opgenomen in het eerste deel van de vragenlijst, volgens hen meer onderzoek zou moeten worden gedaan. In een open vraag konden zij het betreffende geneesmiddel noemen. Vervolgens werd hen gevraagd voor dat specifieke geneesmiddel dezelfde vragen te beantwoorden als voor de geneesmiddelen opgenomen in het eerste deel van de vragenlijst (de vooraf geselecteerde middelen).

Het derde en laatste deel van de vragenlijst betrof een overzicht van de geneesmiddelen uit het eerste deel van de vragenlijst. Bovendien konden de respondenten zelf middelen toevoegen aan deze lijst. Vervolgens werd aan de artsen gevraagd een top vijf samen te stellen van medicijnen die de hoogste prioriteit voor nader onderzoek zouden moeten hebben. Ruim de helft van de respondenten (64 van de 124) heeft van die mogelijkheid gebruik gemaakt. In het totaal hebben zij daarbij 139 middelen genoemd. In Bijlage C is het volledige overzicht opgenomen.

De bedoeling was dat de artsen binnen de top 5 een rangorde aan zouden brengen. Een aantal van hen heeft echter vijf medicijnen geselecteerd zonder daar een rangorde in aan te brengen. In het totaal is deel 3 van de vragenlijst door 78 van de 124 kinderartsen volledig ingevuld; 50 van de 78 kinderartsen hebben een rangorde aangebracht.

De ingevulde lijsten zijn op verschillende manieren geanalyseerd. In eerste instantie is gekeken naar alle 78 ingevulde lijsten. Hierbij is geturfd hoe vaak een medicijn de waarde 1 tot en met 5 heeft gekregen. Vervolgens is een analyse uitgevoerd waarbij een correctie is aangebracht die het mogelijk maakt de

vragenlijsten waarin wel en de vragenlijsten waarin geen rangorde is aangebracht met elkaar te vergelijken. Dit verliep als volgt. Zoals aangegeven, konden artsen een 1 toekennen aan het medicijn met de hoogste prioriteit, een 2 aan dat met een iets lagere prioriteit, en zo voorts tot 5 voor het medicijn dat de laagste prioriteit kreeg voor toekomstig onderzoek. In feite kreeg iedere arts dus 15 punten ( $1+2+3+4+5$ ) om aan medicijnen te geven. Deze waarde werd gebruikt om de prioriteringslijsten die anders ingevuld waren, te normaliseren. Indien bijvoorbeeld minder dan 5 medicijnen zijn geselecteerd, krijgen de geselecteerde medicijnen hogere waarden. Indien meer medicijnen zijn geselecteerd, worden de waarden per medicijn verlaagd. Zo zouden de geselecteerde medicijnen in die lijst altijd op een waarde van 15 komen. De lege cellen, kortom de medicijnen die volgens de respondent nu geen prioriteit hadden voor onderzoek, kregen in de analyse een hoge waarde toegekend. Immers, het medicijn met de laagste waarde (1) heeft de hoogste prioriteit voor toekomstig onderzoek. Voor ieder medicijn zijn de waarden tenslotte opgeteld en gedeeld door het aantal ingevulde vragenlijsten. Het medicijn met de gemiddeld laagste waarde verdient de hoogste prioriteit.

## **2.4 Interviews**

Om de inzichten die uit het literatuuronderzoek en de schriftelijke enquête naar voren zijn gekomen te verdiepen, heeft RAND Europe zowel artsen en apothekers als vertegenwoordigers van belangrijke organisaties binnen de kindergeneeskunde geïnterviewd. In deze paragraaf wordt eerst ingegaan op de interviews met artsen en apothekers en vervolgens op de interviews met beleidsmakers. In Bijlage A bij dit rapport is een lijst met geïnterviewde personen opgenomen.

Het doel van de interviews met artsen en apothekers was tweeledig. Ten eerste waren de interviews bedoeld om de resultaten van de schriftelijke enquête te valideren en completeren. Tijdens het interviews werden de belangrijkste resultaten van de vragenlijst aan de geïnterviewden voorgelegd en werd hen gevraagd daar op te reageren. Ten tweede werd de artsen en apothekers gevraagd aan te geven welke knelpunten er volgens hen bestaan ten aanzien van farmacotherapie bij kinderen. Ook werd gevraagd naar oplossingsrichtingen voor de knelpunten die in de ogen van de geïnterviewden het belangrijkste zijn. De lijst met namen van geïnterviewde personen is te vinden in Bijlage A en het interviewprotocol is opgenomen in bijlage D.

De te interviewen personen zijn geselecteerd aan de hand van suggesties van de leden van de inhoudelijke commissie die in het kader van dit project in het leven is geroepen (meer informatie over deze commissie is te vinden in paragraaf 2.5). Ook zijn enkele respondenten geselecteerd via relevante literatuur op het gebied van kindergeneeskunde. In het totaal zijn 25 medisch specialisten, één groepspraktijk van huisartsen en twee apotheken gevraagd aan de interviews deel te nemen. Niet alle benaderde personen konden deelnemen. Navraag leerde dat het onderwerp geen reden was om af te zien van deelname; het belang van nader onderzoek naar geneesmiddelengebruik bij kinderen werd door de meeste respondenten onderstreept. Tijdgebrek was de belangrijkste reden om van deelname af te zien.

Uiteindelijk zijn twaalf artsen en één apotheker geïnterviewd. Onder de medisch-inhoudelijk respondenten waren zowel academisch als perifeer werkende artsen vertegenwoordigd. Ook zijn zowel algemeen kinderartsen als vertegenwoordigers van de voor dit onderzoek relevante specialismen binnen de kindergeneeskunde geïnterviewd. De medisch specialisten zijn veelal in groepen van twee tot vier personen geïnterviewd. Deze interviews duurden anderhalf tot twee uur. Daarnaast zijn enkele individuele interviews afgenomen, veelal telefonisch. Deze duurden ongeveer een uur. Bijna alle interviews zijn door twee leden van het projectteam van RAND Europe afgenomen, waarbij een van hen zich concentreerde op de vragen en de ander op de verslaglegging.

In de eerste plaats werd gevraagd of de respondenten in het algemeen werden geconfronteerd met kennislacunes bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen. Ook werd gevraagd of respondenten met *off-label* gebruik te maken hebben en of zij dit als problematisch ervaren. Vervolgens werden vragen gesteld over de resultaten van de vragenlijst. Voor elk onderwerp dat in de vragenlijst aan de orde is geweest – dosering, bijwerkingen en interacties – werden de medicijnen genoemd, waarover blijkens de vragenlijst een informatiebehoefte bestond. De respondenten werd gevraagd hierop te reageren en aan te geven over welke medicijnen of welk type medicijnen in hun praktijk zij onvoldoende informatie hebben. Vervolgens werd de respondenten gevraagd aan te geven welke (groepen van) medicijnen volgens hen prioriteit verdienen bij klinisch onderzoek.

Een tweede deel van het gesprek ging over factoren anders dan kennisgebrek die goede farmacotherapeutische hulp aan kinderen belemmeren en naar mogelijke oplossingen hiervoor. Hier gaat de hoofdrapportage nader op in.

## 2.5 Inhoudelijke commissie

Het gehele onderzoek werd begeleid door een inhoudelijke commissie, die bestond uit deskundigen op het gebied van farmacotherapie bij kinderen. De commissie, die speciaal voor dit project was samengesteld door RAND Europe, bestond uit artsen en apothekers met expertise op het gebied van farmacotherapie bij kinderen en uit vertegenwoordigers van organisaties die betrokken zijn bij de ontwikkeling en het beheer van kennis over geneesmiddelen (o.a. Stichting LAREB en Nefarma). De leden van de inhoudelijke commissie werden zo geselecteerd, dat zij een goede afspiegeling van de bestaande kennis en belangen vormen. Hierdoor wordt gezorgd voor een goede inhoudelijke bijdrage aan het project, maar ook voor realistische resultaten en haalbare oplossingen, waarvan de kans groot is dat zij bij uitvoering ondersteund en geaccepteerd zullen worden. Een aantal leden is op persoonlijke titel gevraagd, veelal op suggestie van de voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). De volgende personen participeerden in de inhoudelijke commissie:

- Prof.dr. J.N. van den Anker, Sophia Kinderziekenhuis, Paediatric Pharmacology Network (PPN), European Network for Drug Investigation in Children (ENDIC)
- Dr. H. van Bronswijk, Nefarma
- Dr. J. Burggraaf, Paediatric Pharmacology Network (PPN)
- Drs. A.C. van Grootheest, Stichting LAREB
- Dr. M. de Hoog, Sophia Kinderziekenhuis
- Prof. dr. M. Offringa, Dutch Cochrane Centre, Paediatric Pharmacology Network (PPN)
- Mw.dr. C.M.A. Rademaker, Wilhelmina Kinderziekenhuis
- Dr. J.A.J.M. Taminiau, Amsterdams Medisch Centrum
- Dr. A.G. Vulto, Academisch Ziekenhuis Rotterdam
- Prof.dr. J.M. Wit, Leids Universitair Medisch Centrum

Prof.dr. J.K. Buitelaar van de vakgroep kinder- en jeugdpsychiatrie aan de Universiteit Utrecht, dr. M.O. Hoekstra van de afdeling kinderlongziekten in het AMC Emma Kinderziekenhuis en mw.dr. A.C.G. Voordouw van het College ter Beoordeling Geneesmiddelen (CBG) hebben één bijeenkomst van de inhoudelijke commissie bijgewoond. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Landelijke

Huisartsen Vereniging (LHV) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA) werden wel aangeschreven, maar vaardigden geen leden af voor de inhoudelijke commissie.

De inhoudelijke commissie reageerde op conceptversies van het literatuuronderzoek, de vragenlijst en de protocols voor de interviews. Na afloop van de interviews besprak de inhoudelijke commissie de resultaten en gaf op een scorelijst aan in hoeverre onderzoek voor ieder van de geselecteerde medicijnen zou kunnen leiden tot betere farmacotherapeutische zorg aan kinderen. Deze scorelijst wordt hieronder toegelicht.

Over ieder medicijn werd gevraagd of kennisgebrek een belemmering voor goede farmacotherapeutische zorg vormt wat betreft veiligheid (inclusief interacties en bijwerkingen), werkzaamheid (inclusief dosering en toediening) en inzicht in lange-termijneffecten van het medicijn. Daarbij werd steeds gevraagd in hoeverre het een probleem betrof van kennisontwikkeling of van kennisverspreiding. Onder 'kennisontwikkeling' wordt dan verstaan alle kennis die wordt gegenereerd via klinisch empirisch onderzoek. Onder 'kennisverspreiding' valt kennis die wel aanwezig is, maar die niet bekend is of verspreid onder de beroepsgroep.

In de analyse van de scorelijst is van de volgende waarden uitgegaan. Bij een score van  $> 4.0$  werd het betreffende item als zeer belangrijk beschouwd. Een score van  $3.5 > 4$  is geïnterpreteerd als een item waaraan zeker aandacht moet worden besteed, terwijl een score van  $< 3.5$  als minder belangrijk werd opgevat.

De scorelijst is door acht leden van de inhoudelijke commissie ingevuld. De twee leden die de lijst niet invulden, vonden dat zij onvoldoende expertise hadden om een goed oordeel te kunnen vellen over specifieke middelen.

**Tabel 2: Voorbeeld van scorelijst**

Van de volgende geneesmiddelen zouden we graag vernemen in hoeverre kennisontwikkeling en kennisverspreiding volgens u bijdragen aan verhoogde veiligheid, werkzaamheid en inzicht in lange-termijneffecten. Kunt u dit voor elk van de genoemde geneesmiddelen aangeven met een waardering van 1 - 5?

1= helemaal niet 2= vrijwel niet 3= enigszins 4= in belangrijke mate 5 = in zeer belangrijke mate

- = weet niet / geen mening

Geneesmiddel	Veiligheid (incl. interacties en bijwerkingen)		Werkzaamheid (incl. dosering en toediening)		Lange termijn effecten	
	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding
<b>Gedragsmedicatie &amp; psychofarmaca</b>						
Methylfenidaat (Ritalin)						

Het volledige scoreformulier voor de geselecteerde geneesmiddelen is te vinden in Bijlage E.

De resultaten van het literatuuronderzoek, de vragenlijsten, de gesprekken met respondenten en met de inhoudelijke commissie en de zojuist beschreven scorelijsten vormen de basis voor identificatie van aandachtsgebieden voor klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen.



## Hoofdstuk 3 Resultaten

In dit hoofdstuk worden de medisch-inhoudelijke resultaten van het onderzoek besproken. Achtereenvolgens wordt ingegaan op de bevindingen van het literatuuronderzoek, de schriftelijke vragenlijsten, de groepsinterviews en telefonische interviews en op de scorelijsten die door de inhoudelijke commissie zijn ingevuld.

### 3.1 Literatuuronderzoek

In dit hoofdstuk beschrijven wij in het kort de bevindingen van het literatuuronderzoek. Het eerste deel van het literatuuronderzoek bestaat uit een overzicht van algemene reviews over farmacotherapie bij kinderen, terwijl het tweede deel nader ingaat op specifieke ziektebeelden in de kindergeneeskunde. Het volledige document is te vinden in Bijlage F. Hierin zijn ook alle referenties opgenomen.

#### *Algemene reviews*

Het literatuuronderzoek gaat van start met een beschrijving van reviews over farmacotherapie bij kinderen in het algemeen, dosering, farmacokinetiek en -dynamiek, bijwerkingen en interacties. Algemene reviews hebben zich de laatste jaren gericht op de mate waarin geneesmiddelen *off-label* en *unlicensed* worden voorgeschreven. Auteurs vonden *off-label* gebruik (het voorschrijven buiten de geregistreerde indicatie) variërend van 35% tot 89%. Veel hiervan is gerelateerd aan dosering. Slechts weinig medicijnen zijn onderzocht en geregistreerd voor toepassing bij kinderen. De medicijnen die wel zijn geregistreerd, hebben soms een registratie voor een beperkte leeftijdsgroep. Neonaten vallen hier vrijwel nooit onder.

Het Farmacotherapeutisch Kompas beschrijft technieken om een dosis voor kinderen af te leiden uit de volwassen dosering; de zogenoemde 'Schaal van Denekamp'. Deze kent echter belangrijke beperkingen. Hierbij wordt bijvoorbeeld geen rekening gehouden met mogelijke verschillen in functie van de zich nog ontwikkelende organen, aangezien de Schaal van Denekamp uitsluitend een afgeleide is van gewicht (de signaaldosering voor volwassenen van 70 kilo). Alternatieven voor het uitrekenen van een juiste dosering zijn wel voorhanden, maar het blijft lastig om gegevens van andere leeftijdsgroepen te extrapoleren, omdat de farmacokinetiek van medicijnen bij kinderen sterk kan variëren als



gevolg van het wisselende metabolisme in verschillende leeftijdsgroepen. Hoewel al veel onderzoek naar farmacokinetiek en -dynamiek is gedaan, is dit lang niet voor alle medicijnen goed in kaart gebracht.

Slechts weinig artikelen richtten zich op de wijze van toediening van medicijnen, terwijl die bij kinderen vaak anders is dan bij volwassenen. Een eenvoudige, niet al te pijnlijke toediening is van groot belang om goede therapietrouw van het kind en de ouders te verzekeren. Het komt echter voor dat een medicijn in een andere vorm ook een andere werking heeft. Hierover bestaat nog weinig kennis. Hoewel vaak moet worden afgetast wat de meest passende dosis is voor de individuele patiënt, is ook weinig bekend over mogelijke bijwerkingen die deze manier van medicijngebruik genereert. Er is slechts een handvol artikelen gepubliceerd met als onderwerp bijwerkingen, en slechts een recente systematisch review van *case reports* over bijwerkingen. In artikelen over trials worden bijwerkingen zelfs niet genoemd. Twee studies keken naar bijwerkingen gerelateerd aan *off-label* en *unlicensed* voorgeschreven medicijnen. In de ene studie bleek in ruim 30% van de bijwerkingen sprake te zijn van *off-label* of *unlicensed* voorschrijven. Een andere studie vond bijwerkingen in 11% van de pediatrische patiënten die medicijnen kregen voorgeschreven.

#### *Specifieke ziektebeelden*

Behalve op algemene overzichtsstudies richtte het onderzoek zich op vijf ziektegebieden die van groot belang zijn in de kindergeneeskunde:

- Allergie en immunologie
- Infectieziekten
- Endocrinologie
- Psychiatrie
- Neurologie

In ieder van de ziektegebieden werd een aantal aandoeningen bestudeerd en werd besproken wat bekend is over de farmacotherapeutische behandeling hiervan. We zullen hier de belangrijkste aandoeningen binnen deze vijf ziektegebieden belichten.

- Allergie en immunologie

Een belangrijk ziektebeeld in de kinderleeftijd is **astma**. De laatste jaren zijn anti-inflammatoire middelen erkend als een belangrijke component om astma in een vroeg stadium te behandelen en zo chroniciteit van de ziekte op latere leeftijd

te voorkomen. Anti-inflammatoire medicijnen zijn dan ook de eerste behandelkeuze geworden. De discussie over inhalatiecorticosteroïden gaat nog voort in de literatuur; omdat ze effectief zijn, maar tegelijkertijd worden geassocieerd met vertraging van de groei van het kind. Deze langetermijneffecten zijn nog niet tot in detail onderzocht.

Het literatuurreview bespreekt ook een aantal andere medicijnen, waaronder antileukotriënen. Dit is een nieuwe groep medicijnen die effectief lijkt te zijn zonder al te veel bijwerkingen te genereren. De werkzaamheid lijkt echter sterk te verschillen tussen individuen, afhankelijk van het metabolisme en de leeftijd. Tenslotte speelt de formulering en wijze van toediening van medicijnen bij astma een belangrijke rol, omdat deze medebepalend is voor de therapietrouw – wat bij een chronische aandoening als astma van groot belang is. Hierbij speelt de discussie over inhalatiecorticosteroïden weer een belangrijke rol, maar ook de verhouding tussen arts en pediatrische patiënt wordt genoemd.

Het tweede ziektebeeld dat in deze paragraaf wordt belicht is **allergische rhinitis**, eveneens een veelvoorkomend ziektebeeld in de kinderleeftijd. Geschat wordt dat 20% van de pediatrische populatie hier een keer mee te maken krijgt. Allergische rhinitis wordt meestal behandeld met antihistaminica, sympathomimetica en corticosteroïden. De bijwerkingen hiervan kunnen echter vervelend zijn en zijn uiteenlopend van een droge mond en sedatie tot vertraging van de botgroei. Ook hier bestaat discussie over de wijze van toediening van de geneesmiddelen.

- Infectieziekten

De ziektebeelden die besproken worden, zijn **otitis media**, **respiratoir syncytieel virus (RSV)**, **urineweginfectie** en **sinusitis** en **bronchitis**. Een belangrijk onderwerp in de infectieziekten bij kinderen vormt het gebruik van antibiotica. De effectiviteit van antibiotica bij een aantal aandoeningen is omstreden en de medicijnen worden volgens sommigen te weinig selectief voorgeschreven, waardoor in toenemende mate resistentie van bacteriën optreedt. Therapietrouw is dan ook een belangrijk onderwerp. In geval van otitis media is het al dan niet gebruik van geneesmiddelen in het algemeen onderwerp van discussie, omdat de aandoening meestal ook zonder medicatie overgaat. Naast behandeling met antibiotica wordt ook het gebruik van antihistaminica en corticosteroïden besproken. Ook hiervan is de effectiviteit omstreden en er bestaat nog veel onduidelijkheid over dosering en toediening.

- Endocrinologie

Binnen de endocrinologie is **diabetes mellitus (Type I en II)** een ziektebeeld dat steeds vaker voorkomt, nu ook type II steeds vaker bij kinderen wordt gediagnosticeerd. Bij diabetes type I is insuline cruciaal, maar de internationale voorschriften over timing en dosis van insuline-injecties variëren sterk. Diabetes mellitus type II is een relatief nieuw ziektebeeld in de kindergeneeskunde, waarbij nog onvoldoende kennis bestaat over de behandeling van deze ziekte in de kinderleeftijd. Behandelprotocollen verschillen sterk en een aantal medicijnen die volwassenen wel mogen gebruiken, zijn ook hier niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Andere ziektes die in deze paragraaf worden besproken, zijn **groeihormoondeficiëntie (GHD)**, **congenitale bijnierhyperplasie (CAH)** en **hypothyreoïdie**. Bij deze ziektes speelt de controverse over het gebruik van groeihormoon een prominente rol.

- Psychiatrie

De meeste aandacht in de psychiatrie gaat momenteel uit naar **ADHD** (attention-deficit hyperactivity disorder). De literatuur over deze ziekte bestaat uit duizenden artikelen en er is dan ook veel bekend over de farmacodynamiek, farmacokinetiek en bijwerkingen van de medicijnen waarmee kinderen met ADHD worden behandeld. Toch blijven vragen bestaan over de lange-termijneffecten en de meest passende dosering. Bovendien is de relatieve werkzaamheid van de verschillende stimulantia voor ADHD nog onvoldoende bekend. Als het ene medicijn niet werkt bij een patiënt, kan een ander middel wel effectief zijn. Verder worden **autisme** en **depressie** in de kinderleeftijd besproken. De behandeling van autisme richt zich, evenals bij veel andere ziekten het geval is, voornamelijk op symptoombestrijding en niet op genezing van de ziekte zelf. Hiervoor is nog onvoldoende kennis aanwezig. Bij depressie begint de discussie al in de eerste fase van de behandeling: de diagnose. Sommigen stellen dat depressie niet voorkomt op de kinderleeftijd en dat het niet mogelijk is deze diagnose te stellen omdat onvoldoende bekend is over gedragsontwikkeling bij kinderen. Er bestaan dan ook geen criteria voor diagnose van depressie. Tenslotte wordt **enuresis nocturna** besproken. De meest voorkomende behandeling na de slaapwekker is toediening van desmopressine. Dit is effectief gebleken in onderzoek, maar hierover bestaat nog discussie. Bovendien is de optimale dosis nog niet vastgesteld.

- Neurologie

Het gebruik van medicijnen voor **epilepsie** bij kinderen verschilt zeer van dat bij volwassenen. Sommige medicijnen, zoals pyridoxine, worden zelfs uitsluitend aan kinderen voorgeschreven, en vormen in die zin een gunstige uitzondering met betrekking tot onderzoek bij kinderen. Er bestaan gedetailleerde richtlijnen voor de keuze en dosering van anti-epileptica, hoewel deze slechts gedeeltelijk zijn gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. De laatste jaren is een aantal nieuwe anti-epileptica op de markt gekomen, met de belofte van een grotere effectiviteit en minder bijwerkingen en interacties. De werkzaamheid van deze nieuwe middelen is echter, in tegenstelling tot die van oudere middelen, nog nauwelijks onderzocht bij kinderen.

#### *De Nederlandse situatie*

In Nederland is op verschillende plaatsen informatie beschikbaar over gebruik en dosering van geneesmiddelen. Het Farmacotherapeutisch Kompas wordt aan iedere arts en apotheker in Nederland ter beschikking gesteld en bevat informatie over alle in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen. Bij een aantal middelen wordt een kinderdosering genoemd. Ook bevat het Farmacotherapeutisch Kompas sinds 2000 een hoofdstuk over farmacotherapie bij kinderen. Daarnaast zijn uit lokale initiatieven enkele zogenoemde "kinderformularen" voortgekomen. In tegenstelling tot het Farmacotherapeutisch Kompas richten deze zich uitsluitend op de pediatrische populatie. De kinderformularen geven op korte en overzichtelijke wijze aanwijzingen voor gebruik van een groot aantal geneesmiddelen. De informatiebronnen waarop de aanwijzingen zijn gebaseerd worden echter niet vermeld, waardoor het niet mogelijk is klinische trials te onderscheiden van ervaringskennis van de artsen die betrokken waren bij het ontwikkelen van de formularen. Op sommige specifieke terreinen in de kindergeneeskunde bestaan overigens wel aparte handleidingen, zoals 'blauwdrukken' en boekjes voor antimicrobiële therapie.

#### *Conclusie*

In de literatuur is gedocumenteerd dat *off-label* en *unlicensed* voorschrijven onderdeel is van de dagelijkse praktijk in de kindergeneeskunde. Slechts weinig middelen zijn goed onderzocht voor toepassing in verschillende leeftijdsgroepen. Het is bovendien opvallend dat medicijnen waarover al relatief veel bekend is, zoals anti-epileptica en psychofarmaca, als prioriteit worden gezien voor verder onderzoek. Blijkbaar heeft de grote hoeveelheid literatuur over deze onderwerpen slechts beperkte toepasbaarheid. Bij kinderen speelt niet alleen de dosering,

maar ook de wijze van toediening van een medicijn een belangrijke rol. De langetermijneffecten van medicijnen zijn veelal onbekend, terwijl die juist bij kinderen, die nog een heel leven voor zich hebben, van belang zijn.

### **3.2 Vragenlijsten**

De schriftelijke vragenlijst bestond uit drie delen, waarbij artsen in het laatste onderdeel werd gevraagd om door middel van een waarde tussen 1 en 5 aan te geven welke vijf medicijnen volgens hen de hoogste prioriteit in toekomstig onderzoek verdienen. In de analyse zijn we ervan uitgegaan dat de arts bij de scores 1 en 2 te weinig informatie over een medicijn heeft en dat er bij de scores 4 en 5 voldoende informatie over dat medicijn beschikbaar is. De score 3 is geïnterpreteerd als: meer informatie over dit geneesmiddel is welkom, maar heeft geen onmiddellijke prioriteit.

Voor de scores die artsen hebben gegeven ten aanzien van dosering, bijwerking en interactie zijn de gemiddelden en standaarddeviatie berekend. Het eerste deel van de vragenlijst is door iedere respondent volledig ingevuld. Een voorbeeld van de uitgebreide resultaten, evenals de resultaten per geneesmiddel, zijn in tabellen weergegeven en te vinden in Bijlage C.

#### *Resultaten deel 1 vragenlijst*

In het eerste onderdeel werd de arts gevraagd of hij een bepaald medicijn wel eens voorschrijft en zo ja, of hij voldoende informatie heeft over dosering, bijwerkingen en interactie van dit medicijn en over specifieke leeftijdsgroepen. Uit de analyse van de vragenlijsten bleek in de eerste plaats dat men over de meeste medicijnen wel voldoende informatie over dosering en bijwerkingen heeft, maar onvoldoende over *interacties* met andere medicijnen. Het gaat dan met name om de volgende medicijnen:

- Cetirizine
- Coffeïne
- Deptropine
- Desmopressine
- Domperidon
- Fluoxetine
- Methylfenidaat

Van de volgende medicijnen werd aangegeven dat onvoldoende informatie aanwezig is over *dosering*:

- 5-asa/sulfasalazine
- Domperidon
- Fluoxetine
- Cetirizine

Van de volgende medicijnen werd aangegeven dat onvoldoende informatie aanwezig is over *bijwerkingen*:

- 5-asa/sulfasalazine
- Fluoxetine
- Sulfasalazine
- Domperidon
- Carbamazepine

De volgende medicijnen verdienen volgens de respondenten op korte termijn klinisch onderzoek:

- Methylfenidaat
- Inhalatiecorticosteroiden
- Fenobarbital
- Trimethoprim
- Prednison
- Cisapride
- Clonidine
- Omeprazol
- Midazolam

Uit de enquête bleek verder dat er een grote kennisbehoefte is met betrekking tot *specifieke leeftijdsgroepen*. Dit werd aangegeven bij de volgende medicijnen:

- Coffeïne
- Cetirizine
- Beclometason
- Deptropine
- Methylfenidaat

Met name voor de leeftijdsgroepen 0-3 en 3-12 maanden ontbreekt het artsen vaak aan specifieke kennis, met uitzondering wellicht van methylfenidaat, dat een contra-indicatie kent voor deze leeftijdsgroepen.

Tenslotte was opvallend dat kinderartsen aangaven voldoende te weten over een aantal geneesmiddelen die waren opgenomen in de vragenlijst, inclusief een aantal min of meer controversiële middelen en middelen die op grote schaal *off-label* worden voorgeschreven. Het ging hier onder meer om amoxicilline, beclometason, budesonide, coffeïne, domperidon, fluticason, loratadine, prednison, salbutamol en sulfasalazine.

Kortweg voorzagen de respondenten de grootste problemen bij interacties tussen diverse geneesmiddelen en bij het voorschrijven van medicijnen aan in het bijzonder de groep allerjongste kinderen (in de leeftijd tot 12 maanden). Met name dat eerste is opvallend in het licht van eerdere bevindingen; uit het literatuuronderzoek bleek namelijk dat interacties tussen de diverse geneesmiddelen nauwelijks onderwerp van onderzoek zijn aangezien kinderen, met uitzondering van de psychiatrie wellicht, voor zover bekend nauwelijks meerdere geneesmiddelen naast elkaar gebruiken.

#### *Resultaten deel 2 vragenlijst*

De volgende tabel beschrijft de geneesmiddelen die vijf keer of meer (de kritische grens) door de respondenten zijn toegevoegd. Daaronder worden de resultaten voor deze geneesmiddelen kort beschreven. Een tabel met alle genoemde middelen is opgenomen in Bijlage C.

**Tabel 3: Toegevoegde geneesmiddelen**

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Aantal keer genoemd</b>
Cisapride (Prepulsid)	11
Omeprazol (Losec)	11
Amoxicilline (Clamoxyl)	6
Midazolam (Dormicum)	6
Clonidine (Dixarit)	5

#### *Resultaten deel 3 vragenlijst*

Deel drie van de vragenlijst bestond uit een prioriteringslijst. In eerste instantie is daarbij geturfd hoe vaak een medicijn een bepaalde waarde (1 tot en met 5) heeft gekregen. In die analyse hadden de volgende medicijnen prioriteit bij verder onderzoek:

**Tabel 4: Onderzoeksprioriteiten**

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Aantal keer op nummer 1</b>	<b>Aantal keer genoemd</b>
Methylfenidaat	19	33
Inhalatie corticosteroïden	15	28
Prednison	7	22
Trimethoprim	5	21
Fenobarbital	3	21
Coffeïne	7	19
Fluticason	7	19
Fluoxetine	7	19

Vervolgens is een analyse uitgevoerd waarbij een correctie is aangebracht die het mogelijk maakt de vragenlijsten waarin wel en de vragenlijsten waarin geen rangorde is aangebracht met elkaar te vergelijken. Hierbij verdient het medicijn met de gemiddeld laagste waarde uiteindelijk de hoogste prioriteit. Dit leverde de volgende top vijf op:

- (1) Methylfenidaat
- (2) Inhalatie corticosteroïden
- (3) Prednison
- (4) Fenobarbital
- (5) Trimethoprim

Verschillende analysetechnieken van deze vragenlijst leidden niet of nauwelijks tot veranderingen in de onderzoeksprioriteiten. Er mag dan ook worden geconcludeerd dat onderzoek naar de bovengenoemde geneesmiddelen volgens de kinderartsen die de vragenlijst hebben ingevuld prioritair belang heeft.

### **3.3 Groepsinterviews**

In de volgende paragrafen zijn de belangrijkste uitkomsten van de interviews vermeld. In deze paragraaf wordt met name ingegaan op de reacties van de medisch-inhoudelijk experts op de resultaten van de schriftelijke enquête.

#### *Algemeen kennislacunes*

In de eerste plaats werd de respondenten gevraagd of er algemene thema's of onderwerpen zijn waarover kennislacunes bestaan ten aanzien van het voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen. Hierop kwamen zeer uiteenlopende antwoorden. Sommige artsen gaven aan voldoende te weten over



de medicijnen die zij voorschrijven; wat zij niet direct weten zoeken zij op in het Farmacotherapeutisch Kompas of in een van de kinderformularen. Anderen stelden juist dat van geen van de geneesmiddelen die zij voorschrijven voldoende bekend is over gebruik bij kinderen, zodat zij altijd moeten experimenteren. Dit gebrek aan kennis geldt dan vooral voor dosering en farmacokinetiek. De meeste respondenten gaven vervolgens aan dat kennis over toepassing van medicijnen bij prematuren en neonaten vrijwel ontbreekt. Tenslotte gaf een aantal respondenten aan dat informatie over lange-termijneffecten van de medicijnen die zij voorschrijven over het algemeen niet aanwezig is. Dit werd gesteld voor onder meer groeihormoon, corticosteroïden en diverse psychofarmaca en geldt tevens voor enkele chronische ziekten zoals diabetes en juveniele reumatoïde artritis.

### *Interacties*

Uit de schriftelijke enquête bleek dat de minste informatie aanwezig was over interacties tussen medicijnen. De meeste respondenten gaven echter aan dat kinderen in het algemeen slechts één medicijn gebruiken (monotherapie), waardoor het risico van interactie beperkt blijft. Dit gebrek aan kennis over interactie lijkt daarom volgens deze groep eerder een hypothetisch probleem, dat in de dagelijkse behandelpraktijk niet tot grote dilemma's leidt. Hiervoor gelden echter enkele uitzonderingen. Verschillende respondenten noemden de mogelijke interacties tussen diverse psychofarmaca onderling, bijvoorbeeld het gelijktijdig gebruik van methylfenidaat en antidepressiva of antipsychotica, of tussen psychofarmaca en andere middelen zoals anti-epileptica of slaapmiddelen. Soortgelijke zorgen bestaan er over mogelijke interacties tussen groeihormoon en andere medicatie.

Uit de schriftelijke enquête is gebleken dat over een aantal medicijnen kennis met betrekking tot interacties ontbreekt. Niet alle respondenten hebben op alle vragen geantwoord, bijvoorbeeld omdat zij er geen ervaring mee hebben, en in dit overzicht gaan we dan ook vooral in op de middelen die volgens de respondenten nadere analyse verdienen.

Het meest in het oog springend is de keuze voor psychofarmaca als fluoxetine (Prozac) en methylfenidaat (Ritalin). Naar fluoxetine is weinig onderzoek gedaan, maar volgens sommige respondenten is dit ook niet nodig. Het wordt namelijk volgens hen nauwelijks aan kinderen voorgeschreven. Anderen benadrukken dat het probleem met dit middel vooral ligt in de sfeer van bijwerkingen en dosering,

en dat nader onderzoek, ook en juist bij gebruik door kinderen, prioriteit verdient. Eveneens controversieel is methylfenidaat. Enkele respondenten stelden dat interactie met psychofarmaca een reëel risico is, omdat kinderen met ADHD vaak verschillende middelen naast elkaar gebruiken. Weer anderen benadrukken dat methylfenidaat bij uitstek het middel is waar veel onderzoek naar is gedaan, en dat problemen vooral liggen in het overmatig en te weinig selectief voorschrijven door artsen en in therapieontrouw.

Vervolgens waren diverse middelen tegen astma opgenomen in de vragenlijst, die ook weer tijdens de interviews ter sprake kwamen. Cetirizine geeft volgens de meeste geïnterviewden geen probleem met interactie, ook omdat dit medicijn normaliter niet in combinatie met andere medicijnen wordt gegeven. Over deproprine lopen de meningen meer uiteen. Een aantal geïnterviewden stelt dat inmiddels bekend is dat dit middel niet aan kinderen gegeven zou moeten worden, omdat het veel bijwerkingen heeft en het risico van vergiftiging met zich meedraagt. Anderen, inclusief respondenten die veel medicatie tegen astma voorschrijven, gaven aan geen problemen te zien met dit specifieke middel. In dit geval is dan ook niet een kennisgebrek het grootste probleem, maar de praktijk waarin het middel wordt voorgeschreven.

Op de andere middelen die in de vragenlijst waren opgenomen in deze categorie kwamen geen tegenstrijdige reacties. Coffeïne wordt alleen op de intensive care voor neonaten voorgeschreven, overigens tot zorg van diverse respondenten, maar niet in de algemene praktijk. Desmopressine baart geen zorgen als het over interacties gaat, hoewel sommigen zich konden zich voorstellen dat dit wel zou kunnen bestaan. Met betrekking tot domperidon tenslotte gaven sommige respondenten aan dat dit middel niet meer zou moeten worden toegediend aan kinderen omdat het ineffectief is, terwijl anderen stellen dat het wel effectief is en er geen risico van interactie is. Met name huisartsen, en niet zozeer kinderartsen, zouden nogal gehecht zijn aan dit middel. Ook hier geldt dat geïnterviewden zich meer zorgen maken over de effecten van de genoemde middelen dan dat nadrukkelijk sprake is van een kennislacune

Als toevoegingen in deze categorie werden genoemd antipsychotica en anti-allergica.

Enkele respondenten gaven bovendien aan dat de apotheker zou moeten controleren of een kind meerdere medicijnen krijgt en of de kans op interacties aanwezig is.

### *Dosering*

Hoewel in de literatuur veelvuldig wordt geschreven over problemen rondom het vaststellen van de precieze dosering voor kinderen, bleek uit de schriftelijke enquête dat de meeste artsen voldoende informatie hebben over dosering van geneesmiddelen die zij voorschrijven. Tijdens de interviews werd dit beeld weer enigszins bijgesteld.

Onder de uitzonderingen valt cetirizine (Zyrtec), waarvan de dosering vooral bij jonge kinderen lastig blijkt vast te stellen, ondanks het feit dat er uitgebreid onderzoek loopt naar dit middel en andere middelen bij luchtwegproblematiek. Ook fluoxetine (Prozac) levert doseringsproblemen op volgens sommige respondenten, hoewel het middel volgens anderen niet wordt voorgeschreven aan kinderen of niet zou moeten worden voorgeschreven.

Tevens is 5-asa/sulfasalazine in de vragenlijst opgenomen, maar dit wordt amper bij jonge kinderen voorgeschreven, komt weinig voor (pas vanaf ongeveer 15 jarige leeftijd) en is voorts voldoende onderzocht volgens de respondenten. Met domperidon zien de respondenten in de praktijk geen probleem met dosering.

Als toevoegingen werden genoemd de inhalatiecorticosteroïden en Otrivin-neusspray, omdat dosering bij deze middelen nogal eens problemen oplevert.

Ondanks enige tegenstrijdige antwoorden op de vraag of over een bepaald middel voldoende kennis bestaat, dan wel dat het in de praktijk de nodige vragen oproept, werd in het algemeen gesteld dat dosering vooral bij jonge kinderen niet altijd makkelijk is, omdat de farmacokinetiek vrijwel onbekend is. Meer basale kennis van opname en uitscheiding van geneesmiddelen bij kinderen, van de rol die diverse organen daarbij spelen in relatie tot een specifieke leeftijdscategorie, zou volgens meerdere respondenten inzicht geven in de juiste dosering, en daarmee ook de kans op bijwerkingen beperken.

Twee respondenten stelden dat de doseringen in de bijsluiters en het Farmacotherapeutisch Kompas vaak te laag zijn om effect te sorteren in een kind. Deze doseringen zijn zo laag, omdat de producent van het medicijn bang is voor

schadeclaims als gevolg van overdosering. Hierdoor weten alleen specialisten met ruime ervaring met een middel wat de effectieve dosis is. Enkele andere respondenten stelden echter dat er vaak te hoog wordt gedoseerd, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen. Ook stelden zij dat medicijnen vaak te gemakkelijk worden voorgeschreven, terwijl dit bij een verkeerde diagnose grote risico's met zich mee brengt. In alle bovengenoemde gevallen werd methylfenidaat (Ritalin) ter behandeling van ADHD als voorbeeld genoemd, maar volgens de respondenten geldt het ook voor andere middelen.

### *Bijwerkingen*

De meningen over bijwerkingen zijn verdeeld. Sommige artsen zeggen dat van de meeste medicijnen bekend is dat ze bijwerkingen hebben en dat dit reden is voor extra oplettendheid. Enkele respondenten gaven aan dat de grote hoeveelheid mogelijke bijwerkingen in bijsluiter en Farmacotherapeutisch Kompas onnodig aanleiding kunnen geven tot paniek. Alleen relevante bijwerkingen zouden daarom moeten worden vermeld.

De medicijnen waarvan uit de vragenlijst naar voren kwam dat meer informatie over bijwerkingen wenselijk zou zijn, kregen de volgende reacties. Alleen fluoxetine (prozac) werd genoemd als middel met veel bijwerkingen dat nader onderzoek vereist. De bijwerkingen van carbamazepine zijn bij neurologen over het algemeen wel bekend, maar niet bij psychiaters en algemeen kinderartsen, aldus enkele respondenten. Dit zou dan ook eerder duiden op een probleem met de verspreiding van kennis dan op problemen bij het ontwikkelen daarvan. Minder problematisch zijn domperidon, waarvoor al veel bekend is over effectiviteit en bijwerkingen, en 5-asa/sulfasalazine waarop geen reacties kwamen.

### *Off-label voorschrijven*

De middelen die werden genoemd in verband met *off-label* gebruik, namelijk amoxicilline, beclometason, budesonide en fluticason, baarden geen van de respondenten zorgen. Uit de vragenlijst bleek dat de respondenten niet meer informatie nodig achten over deze medicijnen, terwijl ze toch met grote regelmaat *off-label* worden voorgeschreven. Dit beeld werd bevestigd tijdens de interviews, waarin werd gesteld dat er al zo veel ervaring is met deze middelen, dat het *off-label* gebruik geen bron van zorg vormt.

Volgend hierop noemden wel veel artsen het probleem dat men bij deze middelen vaak niet beseft dat het hier om *off-label* gebruik gaat, omdat het middel zo veel wordt gebruikt dat men het niet meer opzoekt in het Farmacotherapeutisch Kompas. Er wordt dan ook geen artsenverklaring geschreven of *informed consent* gevraagd.

#### *Aandachtsgebieden*

Ter afsluiting van het medisch-inhoudelijke gedeelte werd iedere geïnterviewde gevraagd te reageren op de lijst met medicijnen en zelf medicijnen te suggereren voor nader onderzoek. Op de medicijnen die op basis van de vragenlijst prioriteit zouden krijgen, werd als volgt gereageerd:

**Methylfenidaat (Ritalin)** – Hierover werd zeer verschillend gedacht. Een respondent stelde dat hij al zeer veel ervaring had met het middel en dus zelf niet meer informatie nodig had, maar dat veel andere artsen die niet veel met kinderen met ADHD te maken hebben, hier wel baat bij zouden hebben. Het betreft hier dus eerder een probleem van verspreiding van kennis dan een kennislacune in strikte zin. Ook de precieze inzet en werking van het middel roept vragen op. Volgens de ene respondent geeft de bestaande literatuur te lage doses aan, waardoor Ritalin vaak niet effectief is. Twee andere respondenten die ook regelmatig Ritalin voorschrijven, stelden juist dat het middel te pas en te onpas wordt voorgeschreven voor allerlei gedragsproblematiek. Zij benadrukten dat gebruik van Ritalin in hoge doseringen of voor andere indicaties dan ADHD gevaarlijk is, onder meer omdat het agressie kan oproepen bij kinderen. Er is kortom nog zeer veel inhoudelijke discussie over dit medicijn.

**Inhalatiecorticosteroïden** – Volgens respondenten is er al veel onderzoek gedaan naar inhalatiecorticosteroïden, maar is over hogere doseringen en gebruik bij jonge kinderen nog niet veel bekend.

**Fenobarbital** – Geen van de respondenten acht onderzoek hiernaar nodig. Het is een oud middel dat in verschillende richtlijnen is opgenomen en de prioriteit voor onderzoek zou moeten liggen bij de nieuwere middelen.

**Trimethoprim** – Geen van de respondenten zou dit middel prioriteren, hoewel het veel wordt voorgeschreven.

**Prednison** – Dit middel wordt veel gebruikt en er is ook veel over bekend. Sommige respondenten wilden informatie over de effecten op de lange termijn, terwijl anderen stelden dat bekend is dat de effecten op lange termijn nadelig zijn. Ook werd gesuggereerd de effecten van prednison af te zetten tegen die van corticosteroïden.

**Cisapride (Prepulsid)** – Sommige respondenten ondervinden geen kennislacunes bij gebruik, enkele anderen stellen dat het in combinatie met andere middelen voor ernstige interacties kan zorgen, zoals het geval is met erytromycine. In het algemeen wordt het wel genoemd als middel voor nader onderzoek.

**Clonidine** – Over het algemeen vindt men onderzoek naar dit middel niet nodig. Twee respondenten zouden onderzoek naar combinaties met andere middelen, bijvoorbeeld methylfenidaat, nuttig vinden, omdat clonidine in toenemende mate wordt toegepast naast andere middelen.

**Omeprazol (Losec)** – Dit middel wordt volgens de geïnterviewden niet veel voorgeschreven of slechts voor een beperkte groep (zoals op de intensive care), maar is in de vragenlijst het middel dat het meest is toegevoegd door de respondenten.

**Midazolam (Dormicum)** – Dit middel is ook veel toegevoegd aan de vragenlijst, maar zorgt bij de interviews voor gemengde reacties. De meeste geïnterviewden vinden het te beperkt toegepast om voor nader onderzoek te prioriteren (vooral neonatologie en intensive care).

**Domperidon** – Hier speelt volgens de meeste respondenten geen kennislacune, maar een probleem in informatieverbreiding. Informatie over de werkzaamheid is volgens hen namelijk al aanwezig, maar nog niet tot alle beroepsgroepen doorgedrongen. Huisartsen schrijven het middel nog relatief vaak voor; kinderartsen slechts beperkt.

Respondenten voegden aan de lijst zelf de volgende middelen toe:

- Melatonine
- Diverse antibiotica
- Nieuwe anti-epileptica
- Psychofarmaca waaronder anti-depressiva en anti-psychotica
- Middelen voor pijnbestrijding

Verder werd herhaaldelijk en nadrukkelijk gesteld dat bij neonaten nog nauwelijks onderzoek is gedaan.

Op basis van alle resultaten en opmerkingen, kwamen de volgende groepen van geneesmiddelen en daarbinnen een aantal specifieke medicijnen als aandachtsgebieden naar voren. Deze lijst fungeerde als basis voor de laatste discussie van de inhoudelijke commissie. Specifieke middelen zijn alleen op de

lijst opgenomen als die tijdens de groepsinterviews drie of meer maal werden genoemd.

## **Overzicht van mogelijke geneesmiddelen voor nader onderzoek**

### **Gedragsmedicatie en psychofarmaca**

- methylfenidaat
- fluoxetine
- algemeen

### **Pijnbestrijding**

- nieuwe NSAIDs
- clonidine
- algemeen

### **Nieuwe anti-epileptica**

- Topiramaat
- Lamotrigine
- algemeen

### **Groeihormoon**

- algemeen

### **Middelen tegen allergie en astma**

- inhalatiecorticosteroiden
- cetirizine
- dectropine
- montelukast
- algemeen

### **Prednison**

- algemeen

### **Middelen tegen slaapstoornissen**

- melatonine
- midazolam
- algemeen

### **Middelen tegen gastro-intestinale aandoeningen**

- cisapride
- omeprazol
- algemeen

### **Antibiotica**

- macroliden
- amoxicilline
- amoxicilline met clavulaanzuur
- algemeen

### **Anaesthetica**

- algemeen

Tijdens de groepsinterviews werd tenslotte regelmatig gesteld dat de neonaten een extra bron van zorg vormen, omdat hier nog nauwelijks iets over bekend is, terwijl dit een zeer gevoelige groep patiënten is, die bovendien in aantal toeneemt.

### **3.4 Inhoudelijke commissie**

Op basis van het literatuuronderzoek, de resultaten van de vragenlijsten en van de individuele en groepsinterviews is een lijst ontwikkeld van tien (groepen) geneesmiddelen die in aanmerking lijken te komen voor nader klinisch onderzoek. Op deze wijze is een volgende valideringsstap ingebouwd in het onderzoeksproces, aangezien met name het onderscheid tussen gebrek aan kennis en gebrekkige verspreiding van die kennis steeds centraler kwam te staan.

De leden van de inhoudelijke commissie hebben op een scorelijst aangegeven of kennisontwikkeling dan wel verspreiding van bestaande kennis meer zou bijdragen aan een goede farmacotherapeutische zorg voor kinderen. Deze vraag is gespecificeerd in kennis over veiligheid (inclusief interacties en bijwerkingen), werkzaamheid (inclusief dosering en toediening) en inzicht in lange-termijneffecten. Daarbij werd steeds gevraagd in hoeverre het een probleem betrof van kennisontwikkeling of van kennisverspreiding. Onder 'kennisontwikkeling' wordt alle kennis die wordt opgedaan in klinisch empirisch onderzoek verstaan. Onder 'kennisverspreiding' valt kennis die wel aanwezig is, maar die niet bekend is of verspreid onder de beroepsgroep (bijv. doordat deze niet is opgenomen in systematische reviews, formularia of richtlijnen). De resultaten worden hieronder weergegeven.



# SCORELIJST SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN:

Gemiddelden en standaarddeviatie (tussen haakjes)

Geneesmiddel	Veiligheid		Werkzaamheid		Lange-termijn-effecten	
	incl. interacties en bijwerkingen		incl. dosering en toediening			
	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding
<b>Gedragsmedicatie &amp; psychofarmaca</b>						
Methylfenidaat (Ritalin)	2,88 (0,83)	4,13 (1,13)	3,13 (0,83)	3,38 (1,19)	4,13 (0,83)	3,75 (1,16)
Fluoxetine (Prozac)	3,50 (1,41)	3,71 (1,11)	3,88 (0,91)	3,50 (1,20)	4,13 (0,99)	3,63 (1,19)
Algemeen	3,75 (1,04)	3,75 (1,04)	3,88 (0,99)	3,63 (1,19)	4,25 (1,04)	3,75 (1,28)
<b>Pijnbestrijding</b>						
Nieuwe NSAIDs	3,88 (0,99)	3,63 (1,41)	4,00 (0,93)	3,38 (1,51)	3,63 (1,06)	3,00 (1,31)
Clonidine	3,00 (0,76)	3,38 (1,30)	3,75 (1,16)	3,38 (1,30)	3,88 (1,36)	2,88 (1,36)
Algemeen	3,50 (0,93)	3,75 (1,04)	3,63 (0,92)	3,38 (1,30)	3,13 (1,13)	3,13 (1,13)
<b>Nieuwe anti-epileptica</b>						
Topiramaat	3,33 (1,21)	3,67 (1,21)	3,00 (1,26)	3,17 (1,47)	4,17 (1,17)	3,40 (1,34)
Lamotrigine	3,33 (1,21)	3,67 (1,21)	3,00 (1,26)	3,17 (1,47)	4,17 (1,17)	3,40 (1,34)
Algemeen	3,29 (1,11)	3,71 (1,11)	3,29 (1,25)	3,43 (1,27)	4,14 (1,07)	3,43 (1,13)
<b>Groeihormoon</b>						
Algemeen	2,00 (0,89)	3,14 (1,21)	2,00 (1,26)	3,14 (1,21)	2,86 (1,35)	3,14 (1,35)
<b>Prednison</b>						
Algemeen	2,38 (1,19)	3,50 (1,60)	2,00 (1,07)	3,00 (1,60)	2,50 (1,07)	3,38 (1,60)
<b>Middelen tegen allergie en astma</b>						
Inhalatiecorticosteroiden	2,38 (1,06)	3,50 (1,41)	2,38 (1,19)	3,13 (1,46)	3,13 (1,25)	3,75 (1,04)
Cetirizine (Zyrtec)	2,43 (0,79)	3,14 (1,57)	2,86 (1,07)	3,29 (1,50)	2,71 (1,25)	3,14 (1,68)
Deptropine	2,14 (0,90)	3,57 (1,90)	1,86 (0,90)	3,29 (1,80)	2,00 (1,00)	3,57 (1,62)
Montelukast (Singulair)	3,00 (1,15)	3,57 (1,81)	3,00 (1,15)	3,29 (1,50)	3,00 (1,41)	3,43 (1,72)

Algemeen	2,71 (1,11)	3,29 (1,70)	2,71 (1,11)	3,29 (1,50)	2,86 (1,35)	3,29 (1,70)
<b>Middelen tegen slaapstoornissen</b>						
Melatonine	3,43 (1,27)	3,29 (1,38)	3,57 (1,27)	3,43 (1,40)	3,43 (1,27)	3,29 (1,38)
Midazolam (Dormicum)	2,88 (1,25)	3,88 (0,99)	2,38 (1,06)	3,75 (1,16)	3,13 (1,46)	3,25 (1,49)
Algemeen	3,38 (0,92)	3,38 (1,30)	3,63 (0,92)	3,50 (1,51)	3,38 (1,19)	3,50 (1,60)
<b>Gastro-intestinale middelen</b>						
Cisapride (Prepulsid)	3,00 (1,31)	3,88 (0,99)	3,13 (1,36)	3,75 (1,28)	3,43 (1,13)	3,43 (1,40)
Omeprazol (Losec)	3,00 (1,41)	3,63 (1,06)	3,38 (1,51)	3,75 (1,04)	3,57 (1,27)	3,71 (1,11)
Algemeen	3,38 (1,19)	3,75 (1,04)	3,63 (1,19)	3,63 (1,06)	3,71 (1,38)	3,71 (1,11)
<b>Antibiotica</b>						
Macroliden	2,75 (1,04)	3,13 (1,25)	2,38 (0,92)	2,88 (0,99)	2,75 (0,89)	3,13 (1,25)
Amoxicilline (Clamoxyl)	2,00 (0,93)	2,63 (1,30)	1,88 (0,83)	2,50 (0,76)	2,25 (1,04)	2,75 (1,39)
Amoxicilline + clavulaan- zuur (Augmentin)	2,13 (0,83)	3,00 (1,20)	2,00 (0,76)	2,63 (0,74)	2,38 (0,92)	3,00 (1,20)
Algemeen	2,63 (0,92)	3,13 (1,36)	2,50 (1,31)	2,88 (1,13)	2,63 (0,92)	3,00 (1,20)
<b>Anaesthetica</b>						
Algemeen	2,57 (0,79)	3,29 (1,11)	2,71 (0,76)	3,43 (1,27)	3,17 (0,98)	3,50 (1,22)

Tijdens de groepsinterviews en gesprekken met de inhoudelijke commissie bestond vaak discussie of een kennislacune een gevolg was van een gebrek aan klinisch onderzoek of van onvoldoende kennisverspreiding. Op dit onderscheid zullen we hier dan ook als eerste ingaan. Vervolgens zal worden besproken of er verschillen bestaan in het type kennistekorten op het gebied van veiligheid, werkzaamheid en lange-termijneffecten. Tenslotte zal op enkele specifieke medicijnen en groepen van medicijnen worden ingegaan.

#### *Kennisontwikkeling*

De gemiddelde score voor kennisontwikkeling over de gehele scorelijst was 3,06 wat kan worden opgevat als een bovengemiddeld maar niet heel groot belang dat de leden van de inhoudelijke commissie hechten aan de ontwikkeling van kennis (ook in vergelijking met kennisverspreiding, zie later).

De hogere scores werden vooral gegeven in de kolom 'lange-termijneffecten'; volgens de leden een belangrijk onderwerp voor nader klinisch onderzoek. Slechts prednison en de antibiotica scoorden lager dan gemiddeld met betrekking tot kennisontwikkeling over lange-termijneffecten. De middelen die het hoogst scoren met betrekking tot kennisontwikkeling zijn gedragsmedicatie en nieuwe anti-epileptica in het algemeen. De specifieke middelen die het hoogst scoren, vallen ook binnen deze groep: topiramaat en lamotrigine enerzijds en methylfenidaat en fluoxetine anderzijds. In alle gevallen krijgt kennisontwikkeling met betrekking tot lange-termijneffecten de hoogste score. Daarnaast wordt onderzoek naar de werkzaamheid van nieuwe NSAIDs nodig geacht. Alle bovengenoemde middelen hebben een score van 4 of hoger op kennisontwikkeling met betrekking tot lange-termijneffecten, wat betekent dat het als zeer belangrijk wordt beschouwd hier nader onderzoek naar te verrichten.

Zeer lage scores (lager dan 2,5) werden gegeven voor kennisontwikkeling met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid van groeihormoon, middelen tegen allergie en astma, prednison en middelen tegen slaapstoornissen. Geconcludeerd kan worden dat deze middelen geen prioriteit verdienen voor nader klinisch onderzoek vergeleken met andere middelen op de scorelijst.

#### *Kennisverspreiding*

De leden van de inhoudelijke commissie gaven een hogere gemiddelde score aan kennisverspreiding dan aan kennisontwikkeling: 3,38. Dit betekent dat de leden van de inhoudelijke commissie over het algemeen meer waarde hechten aan

verspreiding van bestaande kennis dan aan het verzamelen van nieuwe klinische data. De verschillen tussen de scores voor kennisontwikkeling en kennisverspreiding zijn opvallend groot waar het de veiligheid van medicijnen betreft. Vrijwel alle medicijnen scoren hoger dan 3,5 voor kennisverspreiding over veiligheid, terwijl tegelijkertijd vrijwel alle middelen lager dan 3 scoren als het gaat over de noodzaak van kennisontwikkeling over veiligheid. Dit verschil is wellicht te verklaren uit het feit dat medicijnen al vroeg in het proces van ontwikkeling op veiligheid moeten worden getest. Mogelijk vinden de leden van de inhoudelijke commissie dat dergelijke tests en wellicht ook ervaringskennis voldoende informatie verschaffen, zodat dergelijk onderzoek niet direct noodzakelijk is. Soms is ook de openbaarheid van kennis een probleem. De onderwerpen werkzaamheid en lange-termijneffecten laten een ander beeld zien: hier zijn de scores voor kennisontwikkeling en kennisverspreiding ongeveer even hoog.

Het middel dat het hoogst scoort op kennisverspreiding, is methyلفenidaat (4,13 voor kennisverspreiding over veiligheid en 3,75 voor verspreiding over lange-termijneffecten). Eén lid vond kennisverspreiding over de veiligheid van methyلفenidaat niet nuttig en scoorde 2, maar alle andere leden van de commissie vonden het juist zeer nuttig en kenden een waarde toe van 4 of 5. Dit betekent dat methyلفenidaat bij uitstek een middel is waarover al veel onderzoek openbaar is gemaakt, vooral op het gebied van veiligheid en werkzaamheid, maar waarbij de verspreiding van de resultaten over de diverse betrokken beroepsgroepen (zoals kinderartsen, huisartsen, psychiaters) veel zou bijdragen aan betere farmacotherapeutische zorg aan kinderen, met name wat kennis over de veiligheid betreft. Andere middelen waarover betere verspreiding van kennis aanzienlijk zou bijdragen aan betere zorg aan kinderen betreffen middelen voor pijnbestrijding en gastro-intestinale middelen.

Kennisverspreiding werd het minst nuttig geacht voor anaesthetica en antibiotica, maar ook hier lagen de gemiddelde scores nog rond de 3, wat impliceert dat het middel weliswaar geen prioriteit heeft, maar dat de zorg aan kinderen gebaat is bij betere verspreiding van kennis.

### *Veiligheid*

Zoals hierboven reeds is gesteld, valt op dat kennisontwikkeling over veiligheid consequent lager scoort dan kennisverspreiding over veiligheid, terwijl dit bij werkzaamheid en lange-termijneffecten niet zo is. Dit duidt erop dat verspreiding

van kennis meer bijdraagt aan een betere zorg aan kinderen dan ontwikkeling van kennis wanneer het aankomt op veiligheid, terwijl dit weer minder opgaat voor de andere categorieën. Wel was voor een aantal middelen de standaarddeviatie hoger voor kennisverspreiding dan voor kennisontwikkeling, ofwel er bestaat minder consensus onder de leden van de inhoudelijke commissie over het belang hiervan. Het medicijn dat het hoogste scoort in de kolom 'veiligheid' is methyfenidaat, gevolgd door midazolam, cisapride, gastro-intestinale middelen in het algemeen en pijnbestrijdingsmiddelen in het algemeen. In alle gevallen liggen de hoge scores in de kolom 'kennisverspreiding over de veiligheid van deze middelen'.

#### *Werkzaamheid*

De hoogste scores met betrekking tot werkzaamheid werden gegeven voor pijnbestrijdingsmiddelen en gastro-intestinale middelen. Terwijl bij pijnbestrijding vooral een behoefte aan kennisontwikkeling bestaat, is bij de gastro-intestinale middelen meer sprake van een noodzaak voor verspreiding van bestaande kennis. De scores over werkzaamheid zijn over het algemeen lager dan voor veiligheid en lange-termijneffecten. Alleen de nieuwe NSAIDs hebben een hoge score (4,0) met een relatief lage standaarddeviatie (0,93).

#### *Lange-termijneffecten*

De gemiddelde scores voor ontwikkeling en verspreiding van kennis over lange-termijneffecten liggen veel hoger dan die voor veiligheid en werkzaamheid. Bovendien lijkt een redelijke mate van consensus over de scores te bestaan, aangezien de standaarddeviaties over het algemeen laag zijn.

Dit hoge gemiddelde is vooral een gevolg van de hoge scores voor kennisontwikkeling voor gedragsmedicatie en psychofarmaca in het algemeen en methyfenidaat en fluoxetine in het bijzonder, voor de nieuwe anti-epileptica in het algemeen en voor topiramaat en lamotrigine in het algemeen. Bij de anti-epileptica geldt dat kennisontwikkeling over lange-termijneffecten zeer nuttig wordt geacht, maar dat kennisverspreiding op dit moment niet nuttig wordt geacht; de kennis moet immers eerst worden ontwikkeld.

Kennisontwikkeling en kennisverspreiding over de lange-termijneffecten van groeihormoon, prednison en antibiotica verdient volgens de leden geen hoge prioriteit. In al bovengenoemde gevallen ligt de score voor kennisontwikkeling lager dan 3 en die voor kennisverspreiding lager dan 3,5.

In onderstaande paragraaf zullen de resultaten nogmaals worden belicht, maar nu per groep geneesmiddelen.

*Korte bespreking resultaten per groep geneesmiddelen*

- **Gedragsmedicatie en psychofarmaca:** Veel van de hoogste waarden zijn toegekend aan deze groep geneesmiddelen, in het bijzonder wat betreft de lange-termijneffecten van deze middelen. Hiervoor is zowel kennisontwikkeling als kennisverspreiding nodig om tot betere zorg aan kinderen te komen. De afzonderlijke middelen methylfenidaat en fluoxetine hebben daarnaast hoge scores voor kennisverspreiding over de veiligheid. Over methylfenidaat bestaat consensus dat kennisontwikkeling over de veiligheid en werkzaamheid enigszins bijdraagt, maar dat kennisverspreiding meer zou bijdragen aan verbetering van de pediatrische farmacotherapeutische zorg. Bij fluoxetine worden kennisontwikkeling en kennisverspreiding over veiligheid en werkzaamheid even belangrijk geacht.
- **Pijnbestrijding:** Kennisontwikkeling en kennisverspreiding over de nieuwe NSAIDs dragen volgens de leden van de inhoudelijke commissie in belangrijke mate bij aan betere farmacotherapeutische zorg. Alleen kennisverspreiding over lange-termijneffecten wordt minder nuttig geacht, wellicht omdat middelen voor pijnbestrijding minder vaak dan andere medicatie chronisch worden ingezet. Wat betreft clonidine wordt kennisontwikkeling over werkzaamheid en lange-termijneffecten belangrijk geacht.
- **Nieuwe anti-epileptica:** Bij de nieuwe anti-epileptica vallen vooral de hoge scores voor kennisontwikkeling over lange-termijneffecten op. Dit geldt zowel voor anti-epileptica in het algemeen als voor topiramaat en lamotrigine in het bijzonder.
- **Groeihormoon:** De scores voor kennisontwikkeling en -verspreiding over groeihormoon waren relatief laag. Kennisontwikkeling over de veiligheid, werkzaamheid en lange-termijneffecten zal slechts in beperkte mate bijdragen aan verbetering van de farmacotherapie bij kinderen, terwijl kennisverspreiding nog tot enige verbetering zou kunnen leiden.
- **Middelen tegen allergie en astma:** De leden van de inhoudelijke commissie verwachten relatief weinig verbeteringen als onderzoek zou worden gedaan naar middelen tegen allergie en astma. De score voor kennisverspreiding over de lange-termijneffecten van inhalatiecorticosteroïden valt dan ook op: 3,75. Daarnaast zijn de scores voor deproline opvallend. Terwijl kennisontwikkeling over de werkzaamheid van dit middel nauwelijks nuttig wordt geacht – het

krijgt de laagste score in de hele tabel – bestaat geen overeenstemming over het nut van kennisverspreiding ten aanzien van de veiligheid van het middel.

- **Prednison:** Dit middel kreeg een aparte categorie in de scorelijst, omdat het voor verschillende ziektebeelden kan worden toegepast. Over kennisontwikkeling over dit middel bestaat redelijke consensus: dit zou in bescheiden mate bijdragen aan verbetering van de farmacotherapeutische zorg. Over het nut van kennisverspreiding bestaat geen consensus (met een standaarddeviatie van 1,6).
- **Middelen tegen slaapstoornissen:** Melatonine, dat in de interviews een aantal keer genoemd wordt, verdient geen bijzondere aandacht volgens de inhoudelijke commissie. Verspreiding van kennis over de werkzaamheid en veiligheid van midazolam daarentegen, zou in belangrijke mate bijdragen aan verbetering van de pediatrische farmacotherapie. Verdere ontwikkeling van de kennis hierover wordt op dit moment minder nuttig geacht.
- **Gastro-intestinale middelen:** De leden van de inhoudelijke commissie zijn het er redelijk over eens dat verspreiding van kennis over alle gastro-intestinale middelen, inclusief cisapride en omeprazol, belangrijker is dan ontwikkeling van kennis over deze middelen.
- **Antibiotica:** Ontwikkeling en verspreiding van kennis over antibiotica wordt relatief minder belangrijk gevonden. Kennisontwikkeling zou enigszins bijdragen aan verbeterde farmacotherapie bij kinderen, kennisverspreiding in iets sterkere mate. Hierbij valt op dat de scores voor amoxicilline (Clamoxyl) lager zijn dan voor de overige antibiotica. Dit correspondeert met de uitkomsten van de vragenlijst en van de interviews, waaruit bleek dat over dit middel al voldoende kennis aanwezig is.
- **Anaesthetica:** Voor anaesthetica geldt hetzelfde als voor de antibiotica: ontwikkeling en verspreiding van kennis worden relatief minder belangrijk gevonden (met scores rond de 3). Hieruit blijkt dat ontwikkeling en verspreiding wel zouden bijdragen aan verbetering van de farmacotherapeutische zorg, maar in minder sterke mate dan bij andere middelen.

De resultaten maken duidelijk dat er nog veel kan worden verbeterd aan de beschikbaarheid van kennis over farmacotherapeutische zorg voor kinderen. Voor sommige groepen van geneesmiddelen is nog kennisontwikkeling nodig, terwijl over andere middelen al voldoende bekend is. Deze kennis is echter niet in alle gevallen voldoende verspreid over de gebruikers. Een aantal middelen kwam zowel uit de literatuur, de vragenlijst, de groepsinterviews als de scorelijsten naar

voren. Over sommige middelen bestond consensus dat onderzoek weinig toegevoegde waarde zou hebben, terwijl over andere middelen consensus bestond dat juist wel onderzoek nodig is (zoals bij gedragsmedicatie, en pijnbestrijdingsmiddelen). Tenslotte is er nog een groep middelen waarover geen consensus bestaat. Deftropine en prednison zijn hier duidelijke voorbeelden van. In het algemeen werd duidelijk dat er een groot gebrek is aan kennis over de lange-termijneffecten van veel middelen.

Tenslotte is meerdere malen benadrukt dat de neonaten een extra kwetsbare en groeiende groep vormen, waarnaar nog nauwelijks onderzoek is gedaan en waarover ook in de praktijk weinig bekend is over de effecten en veiligheid van geneesmiddelen.





## Nawoord

Waarschijnlijk bestaat te weinig kennis om tot optimale farmacotherapeutische behandeling bij kinderen te komen, zo werd eerder gesteld. De resultaten van dit onderzoek bevestigen dit. Er is echter niet alleen een tekort aan kennis, ook de reeds bestaande kennis is onvoldoende bekend bij behandelaars.

In het hoofdrapport van dit project "Farmacotherapie bij kinderen: Van kunst tot wetenschap" is gekeken welke andere factoren een belemmering vormen voor goede farmacotherapeutische zorg aan kinderen. In de eerste plaats is onderzocht welke knelpunten het belangrijkst zijn in de kindergeneeskunde. Na het knelpunt 'financiële problemen bij klinisch onderzoek', werd 'gebrek aan kennis over specifieke middelen' beschouwd als de belangrijkste belemmering voor goede farmacotherapeutische zorg aan kinderen. Als derde en vierde op de lijst belangrijke knelpunten stonden "gebrekkige disseminatie van kennis" en "onvoldoende registratie praktijkervaringen". Deze resultaten onderstrepen het belang van de resultaten in dit achtergronddocument. Daarnaast bleken echter beleidsmatige, juridische en allerlei andere problemen te bestaan. Dit maakt duidelijk dat sprake is van een veelheid en complexiteit van problemen die niet eenvoudig zijn op te lossen. In het hoofdrapport wordt een pakket van oplossingsrichtingen geïdentificeerd, dat tot belangrijke verbeteringen kan leiden. Tevens worden suggesties voor implementatie gedaan.

Dit achtergronddocument geeft op gedetailleerde wijze inzicht in de inhoud van de knelpunten 'gebrek aan kennis over specifieke middelen' en 'gebrekkige disseminatie van kennis'. Zo biedt het inzicht in de omvang van de problemen als gevolg van gebrek aan kennis en gebrekkige verspreiding van kennis over geneesmiddelen voor gebruik bij kinderen en levert een basis voor identificatie van onderwerpen voor toekomstig onderzoek.



# Literatuurlijst

Anker, JN van den (2000). Geneesmiddelenonderzoek bij kinderen. *Geneesmiddelenbulletin*, november 2000. <http://search.geneesmiddelenbulletin.nl/2000/nov/hfd0011b.htm>

Bonati, M., Impicciatore, P., Pandolfini, C., Scroccaro, G., Venturini, F., Alberti, C., Alberti, M. P., Caliumi, F. (2000). Registering clinical trials. *BMJ* 320: 1339-1339  
<http://bmj.com/cgi/content/full/320/7245/1339>

Chalumeau, M, Tréluyer, J M, Salanave, B, Assathiany, R, Chéron, G, Crocheton, N, Rougeron, C, Mares, M, Bréart, G, Pons, G (2000). Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch. Dis. Child.* 83: 502-505  
<http://www.archdischild.com/cgi/content/abstract/archdischild;83/6/502>

Choonara, I. (2000). Clinical trials of medicines in children. *BMJ* 321: 1093-1094  
<http://bmj.com/cgi/content/full/321/7269/1093>

Conroy S, et al. (2000). Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.

McIntyre, J, Conroy, S, Avery, A, Corns, H, Choonara, I (2000). Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch. Dis. Child.* 83: 498-501  
<http://www.archdischild.com/cgi/content/abstract/archdischild;83/6/498>

Johnson, J., Clark, A. F. (2001). Prescribing of unlicensed medicines or licensed medicines for unlicensed applications in child and adolescent psychiatry. *Psychiatr Bull* 25: 465-466.  
<http://pb.rcpsych.org/cgi/content/abstract/25/12/465>

Jong, G. W. 't, Vulto, A. G., de Hoog, M., Schimmel, K. J. M., Tibboel, D., van den Anker, J. N. (2001). A Survey of the Use of Off-Label and Unlicensed Drugs in a Dutch Children's Hospital. *Pediatrics* 108: 1089-1093  
<http://www.pediatrics.org/cgi/content/abstract/108/5/1089>

Jong G.W. 't, et al. (2000). Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med* 2000; 343: 1125

Kuy A van der (red.). *Farmacotherapeutisch Kompas*. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2000/2001.

Riordan, F A. I, Ruperto, N., Martini, A. (2000). Use of unlabelled and off licence drugs in children. *BMJ* 320: 1210-1210  
<http://bmj.com/cgi/content/full/320/7243/1210>

Ruys-Dudok van Heel I, et al (1998). Klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen: nieuwe internationale richtlijnen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 6-9.

Smyth, R. L (2001). Research with children. *BMJ* 322: 1377-1378

**Bijlage A:**  
**Lijst geïnterviewden**



De volgende personen deden mee aan de medisch-inhoudelijke interviews:

- Prof.dr. W.F.M. Arts, kinderneuroloog, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam
- Mw.dr. N. Bouwmeester, kinderanaesthesist, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam
- Prof.dr. G.J. Bruining, kinderendocrinoloog, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam
- Prof.dr. Y.A. Hekster, klinisch farmacoloog, UMC St Radboud Nijmegen
- Dr. J.G.M. Hendriksen, kinderneuropsycholoog, AZM Maastricht
- Mw.dr. A.C.S. Hokken-Koelega, kinderendocrinoloog, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam, tevens directeur van de Nederlandse Groeistichting
- Mw.dr. J.G. Hugtenburg, farmacoloog Universiteit Utrecht en apotheker te Amstelveen
- Dr. J.W. Mouton, arts-microbioloog Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen
- Mw.dr. L.W.A. van Suijlekom-Smit, kinderarts-reumatoloog, afdeling algemene kindergeneeskunde/kinderreumatologie, Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam
- Mw.dr. A.A.P.H. Vaessen-Verberne, kinderlongarts, St Ignatius Ziekenhuis Breda
- Dr. W.A. Verwijs, kinderarts, Hofpoort Ziekenhuis Woerden
- Dr. L. Vlasveld, kinderarts, Reinier de Graaf Gasthuis Delft
- Dr. G. van der Vlist, kinderarts, Diaconessenhuis Utrecht

**Bijlage B:**  
**Schriftelijke vragenlijst**





Onderzoek

**“Farmacotherapie bij kinderen:  
prioriteiten voor toekomstig onderzoek”**

Uitgevoerd door RAND Europe in opdracht van het  
College voor Zorgverzekeringen

Bij de beantwoording van de vragen geldt:

**1 = ik heb nauwelijks informatie over van dit medicijn**

**3 = ik heb redelijk accurate informatie over dit medicijn**

**5 = ik heb ruim voldoende informatie over dit medicijn**

**Uw beroep:**

☐ **Kinderarts**

☐ **Huisarts**

**1) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens amoxicilline voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**2) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens beclometason voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**3) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens budesonide voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**4) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens carbamazepine voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**5) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens cetirizine voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**6) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens coffeïne voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**7) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens deptropine voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**8) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens desmopressine voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**9) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens domperidon voor?**

- ☐ Nee – ga naar de volgende vraag  
☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere	1	2	3	4	5

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden  
☐ 3-12 maanden  
☐ 1-4 jaar  
☐ 4-14 jaar

**10) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens fenobarbital voor?**

- ☐ Nee – ga naar de volgende vraag  
☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere	1	2	3	4	5

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden  
☐ 3-12 maanden  
☐ 1-4 jaar  
☐ 4-14 jaar



**11) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens fluoxetine voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**12) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens fluticason voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**13) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens fluvoxamine voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**14) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens hydrocortison voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**15) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens inhalatie corticosteroïden voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**16) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens levothyroxine voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**17) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens loratadine voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**18) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens methyfenidaat voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
----------	---	---	---	---	---

Bijwerkingen	1	2	3	4	5
--------------	---	---	---	---	---

Interactie met andere	1	2	3	4	5
-----------------------	---	---	---	---	---

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**19) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens prednison voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**20) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens salbutamol voor?**

☐ Nee – ga naar de volgende vraag

☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

☐ 0-3 maanden

☐ 3-12 maanden

☐ 1-4 jaar

☐ 4-14 jaar

**21) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens sulfasalazine voor?**

- ☐ Nee – ga naar de volgende vraag  
☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering                    1        2        3        4        5

Bijwerkingen            1        2        3        4        5

Interactie met andere   1        2        3        4        5

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden  
☐ 3-12 maanden  
☐ 1-4 jaar  
☐ 4-14 jaar

**22) Schrijft u pediatrische patiënten wel eens 5-asa/sulfasalazine voor?**

- ☐ Nee – ga naar de volgende vraag  
☐ Ja

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering                    1        2        3        4        5

Bijwerkingen            1        2        3        4        5

Interactie met andere   1        2        3        4        5

medicijnen

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden  
☐ 3-12 maanden  
☐ 1-4 jaar  
☐ 4-14 jaar

### **Uw andere ervaringen**

Kunt u aangeven over welke vijf medicijnen die niet in bovenstaande lijst voorkomen u onvoldoende informatie heeft waar het de behandeling van pediatrische patiënten betreft?

\_\_\_\_\_

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden
- ☐ 3-12 maanden
- ☐ 1-4 jaar
- ☐ 4-14 jaar

\_\_\_\_\_

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden
- ☐ 3-12 maanden
- ☐ 1-4 jaar
- ☐ 4-14 jaar

---

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden
- ☐ 3-12 maanden
- ☐ 1-4 jaar
- ☐ 4-14 jaar

---

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden
- ☐ 3-12 maanden
- ☐ 1-4 jaar
- ☐ 4-14 jaar



\_\_\_\_\_

Weet u voldoende over dit medicijn met betrekking tot:

Dosering	1	2	3	4	5
Bijwerkingen	1	2	3	4	5
Interactie met andere medicijnen	1	2	3	4	5

Met welk(e) medicijn(en)? \_\_\_\_\_

Zou u meer informatie willen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep?

Zo ja, voor welke leeftijdsgroep?

- ☐ 0-3 maanden
- ☐ 3-12 maanden
- ☐ 1-4 jaar
- ☐ 4-14 jaar

## Uw prioriteiten

Tenslotte willen wij u vragen welke vijf medicijnen van de volgende lijst volgens u de hoogste prioriteit voor verder onderzoek verdienen. Wilt u degene met de hoogste prioriteit een 1 geven, de volgende een 2, enzovoorts tot nummer 5? Als u een bepaalde ziekte of leeftijdsgroep in gedachte heeft waarvoor dit medicijn verder onderzocht dient te worden, dan kunt u dit aangeven in de kolom 'voor indicatie'.

Medicijn	Prioriteit	Voor indicatie
Amoxicilline		
Beclometason		
Budesonide		
Carbamazepine		
Cetirizine		
Coffeïne		
Deptropine		
Desmopressine		
Domperidon		
Fenobarbital		
Fluoxetine		
Fluticason		
Fluvoxamine		
Hydrocortison		
Inhalatie corticosteroïden		
Insuline		
Levothyroxine		
Loratadine		
Methylfenidaat		
Miconazol		
Oxazepam		
Prednison		
Salbutamol		
Sulfasalazine		
Trimethoprim		
5-asa/sulfasalazine		
Anders, nl:		
Anders, nl:		
Anders, nl:		

Heeft u nog overige opmerkingen? Gelieve deze op deze pagina of op een losse pagina te schrijven.

---

---

---

---

---

---

---

***Hartelijk dank voor uw medewerking!***

U kunt de ingevulde vragenlijst in de gefrankeerde retourenvelop terugsturen.

**Bijlage C:**  
**Analyse schriftelijke vragenlijst**

## Analyse schriftelijke vragenlijst

De schriftelijke vragenlijst bestond uit drie delen. In het eerste onderdeel werd gevraagd of de arts een bepaald medicijn wel eens voorschrijft en zo ja, of hij voldoende informatie had over dosering, bijwerkingen en interactie van dit medicijn, en over specifieke leeftijdsgroepen. In het tweede onderdeel konden artsen zelf medicijnen invullen en aangeven op welk gebied en voor welke leeftijdsgroep zij meer informatie nodig hebben voor een goede uitoefening van hun vak. Tenslotte werd de artsen gevraagd van alle medicijnen uit de eerste twee onderdelen aan te geven welke vijf medicijnen volgens hen de hoogste prioriteit voor toekomstig onderzoek verdienen.

Bij de analyse van deel 1 is ten eerste bekeken hoeveel van de respondenten het geneesmiddel voorschrijven. Van de voorschrijvende artsen is geanalyseerd of de artsen voldoende dan wel onvoldoende informatie hadden over het medicijn, met betrekking tot dosering, bijwerkingen en interactie met andere geneesmiddelen. Hier konden ze ook het specifieke geneesmiddel voor interactie noemen. Tevens konden de kinderartsen invullen of ze meer informatie nodig hadden ten aanzien van specifieke leeftijdsgroepen.

Zoals eerder is aangegeven, liepen de scores die de kinderartsen konden geven van 1 tot en met 5, waarbij de score 1 betekende dat de arts nauwelijks informatie over dit medicijn had en de score 5 dat hij over ruim voldoende informatie beschikte. In de analyse zijn we ervan uitgegaan dat de arts bij de scores 1 en 2 te weinig informatie over een medicijn heeft en dat er bij de scores 4 en 5 voldoende informatie over dat medicijn beschikbaar is. De score 3 is geïnterpreteerd als: meer informatie over dit geneesmiddel is welkom, maar heeft geen onmiddellijke prioriteit.

Voor de scores die artsen hebben gegeven ten aanzien van dosering, bijwerking en interactie zijn de gemiddelden berekend. Hoe lager het gemiddelde is, hoe minder informatie de artsen over dit geneesmiddel hebben. Ook de standaarddeviatie is berekend. Dit geeft aan hoeveel spreiding er rond de gemiddelde waarde is, met andere woorden in hoeverre de respondenten het met elkaar eens zijn. Hoe hoger deze waarde uitvalt, hoe meer verdeeld de antwoorden zijn. Het eerste deel van de vragenlijst is door iedere respondent volledig ingevuld; de resultaten en analyse daarvan zijn hieronder weergegeven.

**Tabel: Voorbeeld van de analyse van een vraag uit deel 1**

<b>Vraag 1a: Amoxicilline</b>	Freq	Perc.	Cum waarde	Standdev.
Schrijft voor	119	96%		
Schrijft niet voor				
Niet ingevuld	0			
<b>Vraag 1b: dosering</b>	1	2%	.2	
2	2	2%	4	
3	6	5%	18	
4	20	17%	80	
5	88	75%	440	
Niet ingevuld	1	Gem.	4.61	0.8063201
<b>bijwerkingen</b>	1	1%	1	
2	1	1%	2	
3	12	10%	36	
4	35	30%	140	
5	68	58%	340	
Niet ingevuld	2	Gem.	4.44	0.7810759
<b>Interactie</b>	1	9%	10	
2	18	16%	36	
3	36	31%	108	
4	22	19%	88	
5	29	25%	145	
Niet ingevuld	4	Gem.	3.37	1.2588663
<b>Vraag 1c info leeftij</b>			#voorschrka	%voorschrka
Wil meer info	31	25%	31	26%
Wil geen info				
<b>Vraag 1d 0-3 m</b>	24	47%		
3-12 m	14	27%		
1-4 j	9	18%		
4-14 j	4	8%		

## Analyse resultaten per geneesmiddel

**Amoxicilline:** Bijna alle kinderartsen schrijven wel eens amoxicilline voor. Het merendeel van hen (90%) vindt dat ze ruim voldoende tot voldoende informatie hebben over de dosering. Wat betreft de bijwerkingen geeft 12% aan te weinig informatie te hebben, dat wil zeggen dat 12% van de respondenten een 1 of 2 heeft ingevuld. Men is onzekerder omtrent de interactie: 25% geeft aan daar te weinig informatie over te hebben. Met het oog op interactie werd onder andere antibiotica genoemd. 26% van de voorschrijvende artsen heeft behoefte aan meer leeftijdspecifieke informatie. Het gaat dan met name om de groepen tot 1 jaar.

**Tabel: Amoxicilline**

Schrijft voor	96%	
Leeftijds info	26%	
	Gem.	SD
Dosering	4,61	0,81
Bijwerkingen	4,44	0,78
Interactie	3,37	1,26

**Beclometason:** Minder dan de helft van de kinderartsen schrijft dit middel voor (45%). Alle voorschrijvende artsen hebben voldoende informatie over dit medicijn met betrekking tot dosering en bijwerkingen. Sommige respondenten geven aan dat zij voldoende kennis hebben ten aanzien van interactie; anderen vinden dat zij daar te weinig informatie over hebben. Bijna de helft van de voorschrijvende kinderartsen heeft behoefte aan meer leeftijdspecifieke informatie, met name voor de groepen tot 1 jaar.

**Tabel: Beclometason**

Schrijft voor	45%	
Leeftijds info	47%	
	Gem.	SD
Dosering	4,43	0,76
Bijwerkingen	4,39	0,78
Interactie	3,43	1,31

**Budesonide:** Het grootste deel van de kinderartsen schrijft dit middel voor (72%). Veel van de voorschrijvende artsen hebben ruim voldoende (61%) informatie over de dosering van budesonide. Hetzelfde geldt voor de bijwerkingen. Wederom is er verdeeldheid over de interactie; sommige artsen

geven aan voldoende informatie te hebben, anderen zouden graag meer informatie over interactie willen hebben. Daarbij gaat het dan met name om de interactie met andere steroïden. 33% van de voorschrijvende kinderartsen heeft behoefte aan leeftijdspecifieke informatie, met name voor de 0 tot 1 jarigen.

**Tabel: Budesonide**

Schrijft voor	72%	
Leeftijds info	33%	
	Gem.	SD
Dosering	4,38	0,93
Bijwerkingen	4,30	0,86
Interactie	3,43	1,39

**Carbamazepine:** 64% van de kinderartsen schrijft dit middel wel eens voor. De meeste artsen weten voldoende ten aanzien van dosering. Op het gebied van bijwerkingen en vooral op het gebied van interactie beschikt men over minder informatie. Ten aanzien van interactie worden diverse geneesmiddelen genoemd; het vaakst genoemd worden anti-epileptica, anti-septica en anti-conceptiva. 30% van de voorschrijvende kinderartsen geeft te kennen meer te willen weten ten aanzien van specifieke leeftijdsgroepen. Alle leeftijdsgroepen worden daarbij genoemd.

**Tabel: Carbamazepine**

Schrijft voor	64%	
Leeftijds info	30%	
	Gem.	SD
Dosering	3,97	0,86
Bijwerkingen	3,53	0,87
Interactie	2,75	1,18

**Cetirizine:** Ongeveer 33% van de respondenten schrijft dit medicijn wel eens voor. Wat betreft de dosering geeft bijna iedereen aan over genoeg informatie te beschikken. Ook ten aanzien van bijwerkingen geeft het merendeel van de respondenten aan genoeg informatie te hebben; 16% geeft aan te weinig te weten. Bijna 60% van de respondenten geeft te kennen te weinig informatie te hebben op het gebied van interactie en bijna de helft is geïnteresseerd in meer leeftijdspecifieke informatie, met name voor de 0 tot 1 jarigen, maar ook voor de 1 tot 4 jarigen.



**Tabel: Cetirizine**

Schrijft voor	33%	
Leeftijds info	48%	
	Gem.	SD
Dosering	3,90	0,97
Bijwerkingen	3,61	1,17
Interactie	2,39	1,17

**Coffeïne:** 65% van de kinderartsen schrijft dit middel wel eens voor. De meeste artsen hebben genoeg informatie op het gebied van dosering; 6% geeft aan over onvoldoende informatie te beschikken. Wat betreft de bijwerkingen geldt ongeveer hetzelfde verhaal; daar geeft 10% aan onvoldoende te weten. De helft van de kinderartsen geeft te kennen onvoldoende te weten over interactie. De helft van de voorschrijvende kinderartsen wil meer leeftijdspecifieke informatie, met name voor de leeftijdsgroep 1-3 maanden.

**Tabel: Coffeïne**

Schrijft voor	65%	
Leeftijds info	49%	
	Gem.	SD
Dosering	4,29	0,94
Bijwerkingen	3,99	1,02
Interactie	2,68	1,43

**Deptropine:** Dit geneesmiddel wordt weinig voorgeschreven, namelijk door 16% van de respondenten. Het merendeel van hen is van mening dat de informatie waarover zij beschikken op het gebied van dosering voldoende is. Ten aanzien van bijwerkingen is de onzekerheid iets groter. Over interactie zegt 35% niet voldoende te weten (SD = 1,43).

**Tabel: Deptropine**

Schrijft voor	16%	
Leeftijds info	45%	
	Gem.	SD
Dosering	4,27	0,77
Bijwerkingen	3,82	1,18
Interactie	3,05	1,43

**Desmopressine:** Van de respondenten schrijft 59% dit middel voor. Bijna 90% van de voorschrijvende kinderartsen heeft voldoende informatie op het gebied van dosering. Dit loopt op het gebied van bijwerkingen terug naar 80%; 43% geeft te kennen niet voldoende te weten op het gebied van interactie. Daarbij worden met name interactie met NSAID's, indometacine en vocht redinerende geneesmiddelen genoemd. 36% van de kinderartsen heeft behoefte aan meer leeftijdspecifieke informatie. Dit geldt voor alle leeftijdsgroepen.

**Tabel: Desmopressine**

Schrijft voor	59%	
Leeftijds info	36%	
	Gem.	SD
Dosering	3,99	1,07
Bijwerkingen	3,64	1,12
Interactie	2,68	1,34

**Domperidon:** Slechts 31% van de kinderartsen schrijft dit geneesmiddel wel eens voor. 20% Geeft aan te weinig informatie te hebben omtrent de dosering en bijwerkingen van dit middel. Op het gebied van interactie is dit 50%. Men heeft onder andere vragen omtrent de interactie met parasymphaticolytica en antacida. De behoorlijk hoge standaarddeviaties geven de verdeeldheid onder de artsen aan. 34% wil meer leeftijdspecifieke informatie, met name op het gebied van baby's en zuigelingen.

**Tabel: Domperidon**

Schrijft voor	31%	
Leeftijds info	34%	
	Gem.	SD
Dosering	3,72	1,19
Bijwerkingen	3,46	1,17
Interactie	2,54	1,30

**Fenobarbital:** De meeste kinderartsen (78%) schrijven dit middel wel eens voor. Bijna allemaal zijn ze van mening dat zij voldoende kennis hebben op het gebied van dosering en bijwerkingen. Op het gebied van interactie bestaat duidelijk meer onzekerheid; daar geeft ongeveer 30% van de respondenten aan over onvoldoende kennis te beschikken. Onzekerheid bestaat er vooral over interactie met medicijnen genoemd die door de lever gemetaboliseerd worden en met andere anti-epileptica. Ongeveer 34% van de respondenten geeft aan

behoefte te hebben aan meer leeftijdspecifieke informatie. Deze behoefte is het grootst voor de zuigelingen.

**Tabel: Fenobarbital**

Schrijft voor	78%	
Leeftijds info	34%	
	Gem.	SD
Dosering	4,21	0,91
Bijwerkingen	3,94	0,90
Interactie	3,14	1,17

**Fluoxetine:** Dit middel wordt bijna niet voorgeschreven door de aan ons responderende kinderartsen (absolute waarde: 9 = 8% en 4 kinderartsen hebben deze vraag niet ingevuld). Dit aantal is te klein om conclusies uit te trekken.

**Fluticason:** 73% schrijft dit middel wel eens voor. Bijna alle respondenten vinden dat zij genoeg informatie op het gebied van dosering en bijwerkingen hebben. 79% vindt dit ten aanzien interactie. Een grotere standaardafwijking geeft aan dat de verdeeldheid bij dit laatste groter is dan bij de dosering en de interactie. 37% wil meer leeftijdspecifieke informatie. Die behoefte geldt voor alle leeftijdsgroepen, maar is het grootst voor kinderen van 3 tot 12 maanden.

**Tabel: Fluticason**

Schrijft voor	73%	
Leeftijds info	37%	
	Gem.	SD
Dosering	4,41	0,84
Bijwerkingen	4,22	0,95
Interactie	3,57	1,39

**Fluvoxamine:** Slechts één kinderarts gaf aan dit middel wel eens voor te schrijven. Een analyse van deze resultaten is dan ook niet zinvol.

**Hydrocortison:** De meeste kinderartsen schrijven dit middel voor: 86%. Zij hebben bijna allen het idee dat zij voldoende kennis hebben omtrent dosering en bijwerkingen. Op het gebied van interactie is er iets meer twijfel. Slechts 18% wil meer leeftijdspecifieke informatie.

**Tabel: Hydrocortison**

Schrijft voor	86%	
Leeftijds info	18%	
	Gem.	SD
Dosering	4,22	0,94
Bijwerkingen	4,33	0,80
Interactie	3,38	1,24

**Inhalatie corticosteroiden:** Dit geneesmiddel wordt door bijna 90% van de kinderartsen voorgeschreven. Meer dan 80% van hen zegt ruim voldoende of voldoende kennis te hebben over dosering en bijwerkingen. Op het gebied van interactie heeft bijna 30% te weinig informatie. 29% wil meer leeftijdspecifieke informatie, met name voor kinderen tot 3 maanden.

**Tabel: Inhalatie corticosteroiden**

Schrijft voor	89%	
Leeftijds info	29%	
	Gem.	SD
Dosering	4,39	0,82
Bijwerkingen	4,32	0,88
Interactie	3,52	1,35

**Levothyroxine:** 78% van de respondenten schrijft levothyroxine voor. De meeste (meer dan 90%) artsen vinden dat zij voldoende informatie hebben omtrent dosering en bijwerkingen. Op het gebied van interactie geeft 25% van de artsen aan over te weinig informatie te beschikken. Zij zijn met name geïnteresseerd in de interactie met carbamazepine, insuline en fenytoïne. Ongeveer 20% heeft behoefte aan meer leeftijdspecifieke informatie.

**Tabel: Levothyroxine**

Schrijft voor	78%	
Leeftijds info	20%	
	Gem.	SD
Dosering	4,24	0,94
Bijwerkingen	3,92	1,08
Interactie	3,05	1,39

**Loratadine:** Er zijn weinig kinderartsen die dit middel voorschrijven (21%). De artsen die het middel voorschrijven, geven echter aan dat zij voldoende kennis over de dosering hebben (100%). Ook over bijwerkingen is volgens de meesten (88%) voldoende bekend. Bij de interactie liggen de cijfers anders: 28% geeft aan voldoende of ruim voldoende weten (score 4 of 5); 36% geeft aan over te weinig informatie te beschikken (score 1 of 2). Vooral de interactie met erythromycine wordt hier genoemd. Bijna 40% heeft behoefte aan leeftijdspecifieke informatie. Deze geldt voor alle leeftijdsgroepen, maar is het grootst voor de 3 tot 12 maanden oude kinderen.

**Tabel: Laratadine**

Schrijft voor	21%	
Leeftijds info	38%	
	Gem.	SD
Dosering	4,23	1,14
Bijwerkingen	3,81	1,13
Interactie	2,72	1,20

**Methylfenidaat:** De helft van de respondenten schrijft wel eens methylfenidaat voor. 45% van hen zegt ruim voldoende te weten op het gebied van doseringen; 10% weet te weinig. Ook op het gebied van bijwerkingen hebben de meeste respondenten het idee voldoende te weten. Bij de interactie geeft 50% aan te weinig te weten. Met name interactie met andere anti-epileptica wordt genoemd. 40% wil meer informatie over leeftijdsgroepen.

**Tabel: Methylfenidaat**

Schrijft voor	49%	
Leeftijds info	40%	
	Gem.	SD
Dosering	4,07	1,24
Bijwerkingen	3,80	1,16
Interactie	2,59	1,23

**Prednison:** De meeste artsen schrijven prednison voor<sup>5</sup>: 92%. Het merendeel van hen heeft voldoende kennis omtrent dosering en bijwerkingen. Voor interactie ligt dit percentage op 78%. 22% wil meer leeftijdspecifieke informatie, met name over kinderen beneden de 1 jaar.

**Tabel: Prednison**

Schrijft voor	92%	
Leeftijds info	22%	
	Gem.	SD
Dosering	4,42	0,89
Bijwerkingen	4,44	0,79
Interactie	3,50	1,31

**Salbutamol:** 88% van de responderende artsen schrijft dit middel wel eens voor aan kinderen. Bijna allen beschikken zij over voldoende kennis op het gebied van dosering en bijwerkingen. Zo'n 28% vindt dat hij/zij niet genoeg weet over de interactie met andere medicijnen.  $\beta$ -blokkers en diuretica werden hier meerdere malen als voorbeeld genoemd. 33% wil meer informatie over leeftijdsgroepen, met name over 0 tot 3 maanden oude kinderen.

**Tabel: Salbutamol**

Schrijft voor	88%	
Leeftijds info	33%	
	Gem.	SD
Dosering	4,49	0,79
Bijwerkingen	4,30	0,89
Interactie	3,41	1,35

**Sulfasalazine:** Slechts 22% van de responderende kinderartsen schrijft dit medicijn wel eens aan kinderen voor. Respectievelijk 12 en 19% zegt te weinig te weten over dosering en bijwerkingen. Voor interactie met andere medicijnen is dit 46%. 26% wil meer leeftijdspecifieke informatie. De meeste belangstelling gaat uit naar de leeftijdsgroep 1 tot 4 jaar, maar voor de andere groepen is de belangstelling ook groot.

---

<sup>5</sup> Het is niet geheel duidelijk of zij hiermee altijd prednison bedoelen, of soms ook de werkzame stof prednisolon.

**Tabel: Sulfasalazine**

Schrijft voor	22%	
Leeftijds info	26%	
	Gem.	SD
Dosering	3,92	1,09
Bijwerkingen	3,41	1,05
Interactie	2,73	1,25

**5-asa/sulfasalazine:** Er zijn weinig kinderartsen die 5-asa/sulfasalazine voorschrijven, 23% van de respondenten. 15% geeft te kennen niet voldoende te weten over dosering en 25% weet onvoldoende over bijwerkingen. Maar twijfel blijkt toch wel uit het feit dat een groot deel van de respondenten de score 3 heeft ingevuld (33% bij dosering en 39% bij bijwerkingen). 42% zegt niet voldoende te weten omtrent interactie met andere geneesmiddelen. Lactulose wordt hier als voorbeeld genoemd. 32% wil informatie over leeftijdsgroepen. De meeste belangstelling gaat uit naar de leeftijdscategorie 4 tot 14 jaar.

**Tabel: 5-asa/sulfasalazine**

Schrijft voor	23%	
Leeftijds info	32%	
	Gem.	SD
Dosering	3,67	1,40
Bijwerkingen	3,25	1,00
Interactie	2,69	1,26

## Toegevoegde geneesmiddelen voor informatiebehoefte

Het volgend overzicht betreft alle groepen van geneesmiddelen en alle individuele geneesmiddelen die artsen op de schriftelijke vragenlijst zelf hebben genoemd omdat ze hierover nadere informatie wensen.

### Groepen van middelen

Antischimmelmedicatie	Cytostatica
ACE remmers	I.C. middelen: dobutamine, narkan
Anti-epileptica	Immuno suppressiva (MMP, tacrolimus, CA)
Antihistaminica	Immuunglobulines
Antihypertensiva	Neonatale medicatie
Calcium antagonisten	Moderne B-blokkers
Chinolonen (orale)	Zuurremmers/H2 receptor-antagonisten
Cholesterol synthesesremmers	

### Individuele geneesmiddelen

Medicaties zijn weergegeven zoals ze door de respondenten zijn beschreven.

Soms staat de stofnaam, soms de merknaam en soms beiden vermeld.

Acyclovir	Lactitol
Adalat (Nifedipine)	Lactulose
Alendroninezuur	Lamictal (Lamotrigine)
Amfotericine B	Lanoxine/Digoxine
Aminoglycosiden	Lidocaine
Amlodipine (Norvasc)	Liprofloxacine
Amoxicilline/clavulaanzuur (Augmentin)	Losartan
Bactrimel	Macroliden
Basiliximab	Magnesium sulfaat
Bisacodyl	Melatonine
Captopril	Meropenem
Cefalosporinen (2e/3e generatie)	Midazolam
Cefixim oraal	Methotrexaat
Chlooramfenicol	Metoprolol
Chloralhydraat	Mogadon als anti epilepticum
Cimetidine	Montelukast (Singulair)
Ciprofloxacine (Ciproxin)	Morfine
Cisapride (Prepulsid)	Mycophenolaatmofetil
Claforan	Natrium valproaat



Clonazepam	Nasale steroïden
Clonidine (Dixarit)	Neoral
Co-trimoxazol	Neuroleptica
Cyclosporine	Nitrofurantoïne
Depakine (Valproïne zuur)	Noradrenaline
Dexamfetamine	Noroxin
Dexamethason	NSAIDs
Diclofenac	Omeprazol (Losec)
Digoxine	Oxybutinine (Dridase)
Dipiperon	Palivizumab
Dobutamine	Paracetamol
Dopamine	Promethazine
Dopram	Ranitidine
Dormicum	Risperdal
Duspatal	Risperidon
Enalapril (Renitec)	Ritalin
Erythromycine	Rivotril
Ferrofumaraat	Salmeterol (iha langwerkende bèta 2 mimetica, Seretide)
Flagyl	Tacrolimus
Fluconazol	Temesta
Flumazenil	Theophylline oraal
Fluticason (Cutivate)	Topiramaat
Furadantine	Trileptal (oxcarbazepine)
Gentamicine	Tryptizol
Hartritme middelen	Ursodeoxycholzuur
HMG-CoA-reductase remmers	Valium
Ibuprofen	Vancomycine
Imigran neusspray	Venofer
Insuline	Xylomethazoline 0.025%
Ketoconazol en andere Antischimmelmedicatie	Zantac
K vitamine	Zithromax

## Aan de prioriteitenlijst toegevoegde geneesmiddelen

De volgende (groepen van) geneesmiddelen zijn door respondenten zelf aangedragen als middelen die volgens hen voor prioritering van onderzoek in aanmerking komen.

### Groepen van middelen

Antischimmelmedicatie
ACE remmers
Antihistaminica
Antihypertensiva
Combinatie preparaten
Inhalatie steroïde/langwerkende bèta 2 mimetica
I.C/neonatalogie medicatie
Immunotherapie specifiek

### Individuele geneesmiddelen

Medicaties zijn weergegeven zoals ze door de respondenten zijn beschreven.

Soms staat de stofnaam, soms de merknaam en soms beiden vermeld.

Alendronine	Losec
Amlodipine	Macroliden
Bactrimel	Midazolam
Chlooramfenicol	Montelukast
Ciprofloxacine	Morfine
Cisapride	Movicolon
Cyclosporine	Natriumvalproaat
Depakine	Noroxin
Dexamfetamine	Omeprazol
Dexamethason	Oxis/serevent foradil
Diclofenac	Paracetamol bij neonaten
Dormicum	Promethazine
Enalapril	Psychofarmaca
Fluconazol	Risperidon
Fluorochinolonen, chinolonen	Ritalin
G-CSF	Simvastatine
Ibuprofen	Tacrolimus
Lactulose	Theophylline oraal
Lamictal	
Lidocaine	Ziluanax?? 0-1 jaar



## **Bijlage D:**

### **Interviewprotocol**



# Interviewprotocol behandelaars groepsinterviews

## Introductie van het project

- Doel van CVZ
- RAND Europe
- Activiteiten tot op heden ondernomen
- Plaats van dit interview in het project
- De onderwerpen die vandaag aan de orde komen/opbouw van het interview

## Geneesmiddelengebruik bij kinderen: inleidende vragen (algemeen)

- Introductie van de leden van de groep
- In hoeverre wordt u in de uitoefening van uw beroep geconfronteerd met kennislacunes ten aanzien van het voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen? Om wat voor type kennislacunes gaat het dan voornamelijk? Te denken valt aan de passendheid van een medicijn voor de aandoening, dosering, wijze van toediening, mogelijke bijwerkingen, en mogelijke interactie met andere medicijnen.

## Geneesmiddelengebruik bij kinderen: specifieke vragen (specifieke behandelaars)

In de afgelopen maanden hebben wij een enquête verstuurd naar kinderartsen en huisartsen. De vragenlijsten bestonden uit drie onderdelen:

In het eerste onderdeel werd gevraagd of de arts een bepaald medicijn wel eens voorschrijft en zo ja, of hij voldoende informatie had over dosering, bijwerkingen en interactie van dit medicijn. Daarnaast werd gevraagd of de arts het nodig vond dat er meer informatie zou komen over dit medicijn voor een bepaalde leeftijdsgroep.

In het tweede onderdeel konden artsen zelf medicijnen invullen en aangeven op welk gebied en voor welke leeftijdsgroep zij meer informatie nodig hebben voor een goede uitoefening van hun vak.

Tenslotte werd de artsen gevraagd van alle medicijnen uit de eerste twee onderdelen aan te geven welke vijf medicijnen volgens hen de hoogste prioriteit voor toekomstig onderzoek verdienen.

We willen de resultaten van de enquête graag met u bespreken.

- In de eerste plaats bleek dat men over de meeste medicijnen wel voldoende informatie over dosering en bijwerkingen heeft, maar onvoldoende over interacties met andere medicijnen. Het gaat dan met name om de volgende medicijnen:
  - Cetirizine
  - Deptropine
  - Desmopressine
  - Methylfenidaat

Om welke aandoeningen gaat het hier voornamelijk?

Komt het vaak voor dat kinderen met deze aandoeningen meerdere medicijnen gebruiken, waardoor de kans op interactie reëel is?

- Een aantal medicijnen waarvan bekend is dat ze regelmatig off-label worden voorgeschreven, behoeft volgens de geënquêteerde artsen geen verder onderzoek. Men zegt hier al voldoende over te weten. Het gaat om de volgende medicijnen:
  - Amoxicilline

- Beclometason
- Budesonide
- Fluticason

Bent u het daarmee eens?

Is er veel praktijkervaring, waardoor men al wel weet hoe het medicijn voorgeschreven moet worden?

- Na analyse van alle vragenlijsten lijken de volgende medicijnen op korte termijn klinisch onderzoek te verdienen:
- Methyfenidaat
- Inhalatiecorticosteroïden
- Fenobarbital
- Trimethoprim
- Prednison
- Cisapride; de mogelijke interacties met erytromycine (hartritmestoornissen)
- Clonidine
- Omeprazol (Losec)
- Midazolam (Dormicum)
- Huisartsen gaven ook hoge prioriteit aan domperidon.

Voor welke indicatie(s) zou dit zijn volgens u?

Bent u het daarmee eens? Kunt u uitleggen waarom dat het geval is?

- Uit de enquête bleek dat er een grote kennisbehoefte is met betrekking tot de volgende onderwerpen:
  - interacties
  - leeftijdsgroepen 0-3 en 3-12 maanden

Bent u het daarmee eens? Kunt u uitleggen waarom dat het geval is? Welke andere onderwerpen en ziektes verdienen volgens u nader onderzoek?

### **Specialisten:**

We hebben de volgende medicijnen op uw gebied onderzocht. Hieruit bleek dat men meer kennis wil over de volgende medicijnen

- Neurologie: Carbamazepine
- Tractus respiratorius: deproline, inhalatiecorticosteroïden, cetirizine
- Tractus digestivus: desmopressine (interacties), cisapride, omeprazol (Losec), erytromycine, hydrocortison
- Endocrinologie: desmopressine (interacties), carbamazepine, insuline
- Psychiatrie: methyfenidaat, carbamazepine
- Pijnbestrijding: -
- Allergie en immunologie: Cetirizine
- Tractus circulatorius: -

De kinderartsen gaven aan voldoende te weten over de volgende medicijnen:

- Tractus respiratorius: coffeïne, fluticason, loratadine, prednison, amoxicilline, beclometason, budesonide, salbutamol.
- Hierbij valt prednison op. Men geeft aan hierover voldoende te weten, terwijl toch nog veel onbekend is over dit medicijn. Waarom?
- Tractus digestivus: domperidon, budesonide, prednison, sulfasalazine
- Psychiatrie: fluoxetine (Prozac). Wordt dit veel voorgeschreven aan kinderen? Is er discussie over of het voorgeschreven zou moeten worden?

Zijn er bepaalde onderwerpen of ziektes waarover binnen uw specialisme momenteel veel discussie bestaat?

### **Organisatie binnen de kindergeneeskunde (voor alle typen behandelars)**

Tot nu toe hebben we het voornamelijk gehad over de verwerving en implementatie van kennis met betrekking tot geneesmiddelengebruik bij kinderen. In de rest van het interview willen we aandacht besteden aan de organisatorische structuur rondom geneesmiddelengebruik bij kinderen en aan de mogelijke knelpunten die deze oplevert voor de kindergeneeskunde.

- Wat zijn volgens u de belangrijkste knelpunten ten aanzien van het beleid en de organisatorische structuur rondom geneesmiddelengebruik bij kinderen?

Andere respondenten gaven de volgende antwoorden:

- bureaucratische opstelling van verantwoordelijke organisaties, zoals de Inspectie voor de Gezondheidszorg en het Ministerie Volksgezondheid, Welzijn en Sport;
  - gebrek aan interesse bij de farmaceutische industrie tot het doen van onderzoek naar geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen;
  - gebrekkige coördinatie tussen de verschillende betrokken organisaties;
  - onvoldoende overzicht over en toegankelijkheid van kennis op het gebied van kindergeneeskunde; etc.
- Welke twee van bovengenoemde knelpunten zouden volgens u als eerste aangepakt moeten worden?
  - Hou zouden deze knelpunten, volgens u, het best kunnen worden aangepakt?

We hebben de volgende oplossingsrichtingen ook reeds gehoord.

#### **Onderzoek**

- uitbreiden/verbeteren onderzoek naar geneesmiddelen voor gebruik bij kinderen
- WMO aanpassen
- Regelgeving aanpassen om farmaceutische industrie te stimuleren onderzoek te doen
- **Documentatie en disseminatie van relevante medische informatie**
- Verbeteren documentatie van voorschrijfgedrag en resultaten van onderzoek
- Registratie van trials
- Landelijk kinderformularium

#### **Implementatie**

- Beschikbaarheid van wetenschappelijke informatie over geneesmiddelengebruik leidt er niet per definitie toe dat deze kennis ook in de praktijk wordt gebracht. Heeft u het idee dat er binnen het veld van geneesmiddelen therapie ook problemen zijn met de implementatie van kennis? Zo ja, kunt u daar voorbeelden van geven?
- Verspreiding van kennis (hoe?) naar apothekers, kinderartsen en huisartsen
  - **Coördinatie**
  - Verbetering kennisoverdracht tussen artsen en apothekers

Wat vindt u hiervan?

Kunt u aangeven welke van bovenstaande oplossingen volgens u het eerst ten uitvoer gebracht moeten worden?



## Organisaties

- Wat zijn volgens u de belangrijkste actoren binnen het veld van de kindergeneeskunde?

*Te denken valt aan: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), Inspectie voor de Gezondheidszorg, Commissie ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), farmaceutische industrie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), College voor Zorgverzekeringen (CVZ), artsen, apothekers en patiënten.*

- Organisatiestructuren
  - Welke rollen zouden bestaande organisaties moeten spelen bij het oplossen van bovengenoemde knelpunten? In hoeverre zou dit een nieuwe taak voor deze organisatie inhouden?
  - Zou een nieuwe organisatiestructuur bij kunnen dragen aan het oplossen van de knelpunten? Hoe zou deze organisatie eruit moeten zien en wat zou de rol van deze organisatie moeten zijn?
  - Welke organisatie zou volgens u verantwoordelijk moeten zijn voor inventarisatie van de kennisbehoefte ten aanzien van geneesmiddelengebruik bij kinderen en zou zorg moeten dragen dat deze kennisbehoefte wordt ingevuld?

## Tenslotte

- Zijn er naast de genoemde knelpunten op het gebied van kennis en organisatie van geneesmiddelengebruik bij kinderen nog andere knelpunten die aandacht verdienen? Zo ja, welke zijn dat?
- Zijn er nog onderwerpen die in de gesprek niet aan de orde zijn geweest, maar die volgens u van belang zijn voor verbetering van geneesmiddelengebruik bij kinderen?

**Bijlage E:**  
**Scorelijst inhoudelijke commissie**



## KENNIS OVER SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN

Van de volgende geneesmiddelen zouden we graag vernemen in hoeverre kennis ontwikkeling en kennis verspreiding volgens u bijdragen aan verhoogde veiligheid, werkzaamheid en inzicht in lange termijn effecten. Kunt u dit voor elk van de genoemde geneesmiddelen aangeven met een waardering van 1 - 5?

- 1 = helemaal niet
- 2 = vrijwel niet
- 3 = enigszins
- 4 = in belangrijke mate
- 5 = in zeer belangrijke mate
- = weet niet / geen mening

### Voorbeeld:

Geneesmiddel	Veiligheid (incl. interacties en bijwerkingen)		Werkzaamheid (incl. dosering en toediening)		Lange termijn effecten	
	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding
<b>Gedragsmedicatie &amp; psychofarmaca</b>						
Methylfenidaat (Ritalin)	1	5	-	2	4	4

Dit voorbeeld kan als volgt worden geïnterpreteerd:

Voor methylfenidaat geldt volgens deze respondent dat kennisontwikkeling in het geheel niet van belang is voor het verhogen van veiligheid (ofwel gebrek aan kennis over de veiligheid is niet het probleem met dit middel), terwijl kennisverspreiding in zeer belangrijke mate bijdraagt in deze categorie.

Voor de werkzaamheid geldt in dit geval dat de respondent niet weet of er een gebrek aan kennis is, terwijl kennisverspreiding vrijwel niet bijdraagt aan verhoging van de werkzaamheid.

Wat de lange termijn effecten van methylfenidaat betreft zouden in dit voorbeeld zowel kennisontwikkeling als kennisverspreiding in belangrijke mate bijdragen aan verhoogde inzichten. Met andere woorden is er niet alleen onvoldoende kennis over deze effecten maar wordt de aanwezige kennis ook onvoldoende verspreid.

. Wij verzoeken u op deze wijze alle cellen te voorzien van een waardering (of een – teken wanneer u niet voldoende afweet van het betreffende middel in de specifieke categorie).

Onder de categorie 'algemeen' vallen alle geneesmiddelen in de genoemde (vetgedrukte) groep, inclusief de specifieke middelen. Het is mogelijk dat u voor de afzonderlijke middelen een andere waardering geeft dan voor de groep in het algemeen.

Onder 'kennisontwikkeling' verstaan we alle kennis die wordt opgedaan in klinisch empirisch onderzoek. Onder 'kennisverspreiding' valt kennis die wel aanwezig is, maar die niet bekend is of verspreid onder de beroepsgroep (bijv. doordat deze niet is opgenomen in systematische reviews, formularia of richtlijnen).

Succes met het invullen van het overzicht en alvast hartelijk dank voor uw medewerking!

NAAM: \_\_\_\_\_

## KENNIS OVER SPECIFIEKE GENEESMIDDELEN

Geneesmiddel	Veiligheid incl. interacties en bijwerkingen		Werkzaamheid incl. dosering en toediening		Lange-termijn- Effecten	
	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding	kennis ontwikkeling	kennis verspreiding
<b>Gedragsmedicatie &amp; psychofarmaca</b>						
Methylfenidaat (Ritalin)						
Fluoxetine (Prozac)						
Algemeen						
<b>Pijnbestrijding</b>						
Nieuwe NSAIDs						
Clonidine						
Algemeen						
<b>Nieuwe anti-epileptica</b>						
Topiramaat						
Lamotrigine						
Algemeen						
<b>Groeihormoon</b>						
Algemeen						
<b>Prednison</b>						
Algemeen						
<b>Middelen tegen allergie en astma</b>						
Inhalatiecorticosteroïden						
Cetirizine (Zyrtec)						
Deptropine						
Montelukast (Singulair)						



## **Bijlage F:**

### **Literatuuronderzoek**



**PHARMACOTHERAPY  
IN CHILDREN:  
PRIORITISING RESEARCH**

**Literature study**

A project for the Dutch Health Care Insurance Board  
(College voor Zorgverzekeringen)

**RAND** *Europe*

Bijlage behorende bij:  
MR-1585/2-CVZ

July 2002

Ingrid Geesink  
Ineke van Beusekom  
Mirjam van het Loo  
Rita Mangione-Smith  
James P. Kahan



## CONTEXT

This study deals with pharmacotherapeutical issues in paediatrics. The overall impression is that large lacunae exist in research on the pharmacological treatment of children. Most drugs are not studied in a paediatric population before market introduction, while there are several important differences in drug use and effects between adults and children. Examples include:

- Medication efficacy and safety has usually been tested on adults, but effects are unknown with children as subjects. Paediatric clinical trials are subject to many restrictions (ethics, practical guidelines)
- Differences in distribution and elimination of drugs between adults and children, and lack of knowledge about pharmacokinetics and -dynamics
- Differences in dose, frequency and route of administration
- Differences in compliance and non-compliance
- Differences in (tracking of) side effects and adverse reactions due to medications.

The Dutch Health Care Insurance Board (abbreviated CVZ for its Dutch name) recognises the need for research on medications in children. It has issued a study, to be conducted by RAND Europe, to prioritise medications for clinical research in children.

The need for researching the use of medication by children has several aspects and involves the expertise of different medical professionals. This project focuses on the following questions:

- To what extent do medical professionals face and recognise problems concerning the use of medication by children?
- Which concerns exist among these professionals regarding the use of medication by children?
- How can these concerns be translated into priorities for research?
- Which organisational structure is needed to give direction to future research?

The literature review serves as an inventory to areas of discussion and controversy in the main disease fields of paediatrics.

# LIST OF ABBREVIATIONS

AAP	American Academy of Pediatrics
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone
AEDs	Antiepileptic drugs
AOM	Acute otitis media
ADHD	Attention-deficit/hyperactivity disorder
ADME	Absorption, distribution, metabolism, elimination (of a drug)
ADR	Adverse Drug Reaction
BMJ	British Medical Journal
CBZ	Carbamazepine
CAH	Congenital adrenal hyperplasia
CCTR	Cochrane Controlled Trials Register
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CNS	Central nervous system
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
DDAVP	Desmopressin
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FDA	Food and Drug Administration
FDAMA	FDA Modernization Act
GEBU	Geneesmiddelen Bulletin
GHD	Growth Hormone Deficiency
ICH	International Conference on Harmonisation
IDDM	Insulin-dependent Diabetes Mellitus
JAMA	Journal of American Medical Association
MPH	Methylphenidate (ritalin)
NIDDM	Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus
NTvG	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
OME	Otitis media with effusion
PB	Phenobarbital
PDD	Pervasive developmental disorder
PHT	Phenytoin
PNE	Primary nocturnal enuresis
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SSRIs	Selective serotonin reuptake inhibitors
TCAs	Tricyclic antidepressants
TSH	Thyroid- stimulating hormone
UTI	Urinary Tract Infection
VPA	Valproate

# TABLE OF CONTENTS

CONTEXT.....	110
LIST OF ABBREVIATIONS.....	111
1 INTRODUCTION.....	114
2 STUDY DESIGN & METHODOLOGY .....	117
2.1 Search strategy.....	117
2.2 Records and relevance .....	120
2.3 The matrices.....	122
3 RESULTS: GENERAL REVIEWS.....	124
3.1 Off-label and unlicensed prescribing for children.....	125
3.2 Dose .....	128
3.3 Pharmacokinetics and pharmacodynamics .....	130
3.4 Administration and compliance.....	132
3.5 Side effects and adverse drug reactions (ADRs).....	134
3.6 Interaction with other medications.....	136
3.7 The legal context.....	136
4 RESULTS: SPECIFIC DISORDERS.....	139
4.1 Allergy & immunology .....	140
4.1.1 Asthma .....	141
4.1.2 Allergic rhinitis .....	144
4.2 Infectious disease.....	145
4.2.1 Otitis media .....	147
4.2.2 Respiratory syncytial virus (RSV).....	149
4.2.3 Urinary Tract Infection (UTI).....	150
4.2.4 Respiratory tract infections.....	150
4.3 Endocrinology and metabolic disorders.....	153
4.3.1 Diabetes Mellitus Type 1 and type 2.....	154
4.3.2 Growth Hormone (GH) Deficiency .....	155
4.3.3 Congenital adrenal hyperplasia (CAH) .....	157
4.3.4 Hypothyroidism.....	158
4.4 Psychiatry.....	160
4.4.1 Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) .....	162
4.4.2 Autism .....	165
4.4.3 Childhood depression .....	166
4.4.4 Enuresis .....	168
4.4.5 Other psychiatric disorders .....	170
4.5 Neurology.....	173
4.5.1 Epilepsy .....	174
CONCLUSION AND DISCUSSION.....	178
REFERENCE LIST .....	183



# 1 INTRODUCTION

Concern has been raised in the paediatric community regarding the lack of scientific data on the use of medicines in children. The argumentation is that it is unethical for children to routinely receive medicines that have not been scientifically evaluated, and that children will continue to be denied the same rights as adults in relation to receiving treatment with drugs that have been fully tested (Conroy; McIntyre; Choonara, and Stephenson 2000). The need to protect children from harm while respecting their autonomy and to obtain properly informed consent from parents, and, when possible, the children themselves, is one of the ethical issues in conducting trials in paediatric populations (Smyth 2001). The lack of paediatric clinical studies is to a large extent responsible for the absence of drug registration in paediatrics (Avenel; Bomkratz; Dassieu; Janaud, and Danan 2000).<sup>1</sup>

There are several problems concerning clinical trials in children. Pharmaceutical companies have been reluctant to seek licences for use of their products in children for a variety of reasons; the practical difficulties in organising clinical trials, the lack of a major financial incentive as the paediatric market is significantly less than that for adults, concerns about drug toxicity, and inexperience in conducting clinical trials in children (Kearns and Reed 1997). As several authors have pointed out, there are practical difficulties in organising clinical trials in children (Conroy and others 2000). The research subjects have to be paediatric patients rather than adult volunteers; there may be problems developing an appropriate formulation, such as a suspension that a child can swallow; and there may be difficulties in recruiting both centres and children (Choonara 2000).<sup>2</sup> At the same time, such research is impeded by other ethical concerns about research in children.

Due to these difficulties, most drugs are developed and tested in young to middle-aged adults. But both young and old individuals differ in their response to drugs (pharmacodynamics) and the way they handle drugs (pharmacokinetics). These differences may require substantial alterations in the dose (regimen) to produce the desired effect. The amount of drug given (the dose), determines whether its effect is therapeutic or toxic, while the route and interval of administration may have a sizeable impact on the onset and duration of pharmacological effect of each dose given. Also the person's existing disease state is of influence.

---

<sup>1</sup> A group of community paediatricians investigated the research evidence that existed to support their clinical decisions and found that only 40% of decisions were supported by good quality clinical studies. A recent review of randomised controlled trials published in one paediatric journal over 15 years identified only 249, of which 43% were funded by pharmaceutical companies (Campbell; Surry, and Royle 1998). The numbers of children recruited to these trials were generally small (about half recruited less than 40), indicating that they were unlikely to detect small or moderate differences in treatment effects. Many of the trials funded by the pharmaceutical industry will have been conducted for drug regulatory purposes, and in this area the gaps in research have been comprehensively demonstrated (Smyth 2001) (Smyth and Weindling 1999).

<sup>2</sup> Registration of pharmaceuticals depends on the balance between therapeutic efficacy (in clinical trials) and adverse reactions. It is for this reason that groups like children, pregnant women and the elderly are generally excluded from trial populations, and thereby excluded from the registered medication. These populations are simply too small for the expensive trials, and the risks in relation to adverse reactions too high.

As most medications are not developed or specifically evaluated in children, formulations are often inadequate for proper administration. Also, there is no reliable or broadly applicable principle or formula for converting doses of drugs used in adults to doses that are safe and effective in children. In practice, when the drug manufacturer does not provide adequate information about paediatric dosage, doses are derived for children from an adult dose, by simply reducing the dose (based upon surface area or body weight). Sometimes this can lead to therapeutic accidents (see for example the gray baby syndrome; inadequate glucuronidation of chloramphenicol with drug accumulation). Pharmacodynamic differences between children and adults have led to unexpected outcomes of therapy and adverse effects. The effects of medication (particularly when used chronically) on physical and cognitive development are also of concern.

#### *Off-label and unlicensed drug use in children*

Studies throughout Europe have shown that health professionals use medicines that are either not licensed for use in children or used at a different dose, for a different indication, or by an alternative route from that recommended (off label).

- *Off-label use* includes use of a drug in situations not covered by the product licence or the summary of product characteristics - that is, at a different dose or frequency, in different clinical indications, in different age groups, administration by an alternative route, or in a formulation not approved for use in children (Conroy; Choonara; Impicciatore; Mohn; Arnell; Rane; Knoepfel; Seyberth; Pandolfini; Raffaelli; Rocchi; Bonati; Jong; de Hoog, and van den Anker 2000). The so called off label prescribing of a licensed medication to a patient outside the specification of the product licence mostly involves medicines being administered by an unlicensed route, in an unlicensed formulation or dosage, or to a child below the stated age range (Turner; Longworth; Nunn, Choonara 1998).
- *Unlicensed use* means the use of a given drug in another pharmaceutical mean than that for which registration has taken place. Here one can think of modification of licensed drugs (such as crushing tablets to prepare a suspension); drugs that are licensed but the formulation is manufactured under a special license (such as a liquid preparation of a drug that is licensed only in tablet form); new drugs available under a special manufacturing license (such as caffeine injections for apnoea of prematurity); use of chemicals as drugs when no pharmaceutical grade preparation is available; drugs used before a licence has been granted; and imported drugs (drugs imported from a country where they are licensed).<sup>3</sup>

With respect to children, off-label use is a more common problem (Hekster; Lisman et al 2000). This off-label prescribing and use in paediatric wards and general practice has been described in several studies,<sup>4</sup> but exact numbers and

<sup>3</sup> Examples of use of off label drugs include diazepam rectal solution in children under 1 year (not licensed for age group), amiloride tablets in any children (formulation), or rectal injection of lorazepam for a child with an acute seizure (route). An example of unlicensed use is the preparation of a suspension from a tablet by the hospital pharmacy. (Conroy and others 2000)

<sup>4</sup> See among others: (Bonati; Choonara; Hoppu; Pons, and Seyberth 1999); (Chalumeau; Treluyer; Salanave; Assathiany; Cheron; Crocheton; Rougeron; Mares; Breart, and Pons 2000); (Choonara and Dunne 1998); (Collier 1999); (Conroy 1998a) (Conroy 1998b) (Conroy; Choonara; Impicciatore; Mohn; Arnell; Rane; Knoepfel; Seyberth; Pandolfini; Raffaelli; Rocchi; Bonati; Jong; de Hoog, and van den Anker 2000); (Conroy; McIntyre, and Choonara 1999); (Conroy and Peden 2001); (Fitzgerald 1999); (Gavrilov; Lifshitz; Levy, and Gorodischer 2000); (Hey 2000) (Lifshitz; Gavrilov, and



data differ dramatically both between countries and between studies performed within a single country. Also the kind of unregistered drugs prescribed differs.

### *Overview*

This review starts with a description of the design of this study and its methodology in chapter II. The search methodology and inclusion criteria are explained, as well as the main issues among which the literature will be organised in this review. Chapter III describes the results of the literature review with respect to the general reviews (i.e. reviews not pertaining to any particular disease or medication) about drug use in children. Chapter IV also focuses on the literature about paediatric pharmacotherapy for specific disease fields: allergy and immunology, infectious diseases, endocrinology and metabolic disorders, psychiatry and neurology. The concluding chapter discusses the lessons the international literature may teach us about the current situation in paediatrics. It discusses what is known and, more importantly, what is not known.

---

Gorodischer 2001); (Lifshitz; Gavrilov, and Gorodischer 1999); (Martin; Wilton; Mann; Steventon, and Hilton 1998); (McIntyre; Conroy; Avery; Corns, and Choonara 2000); (Riordan 2000); (Sinha 2000); ('t Jong; Vulto; de Hoog; Schimmel; Tibboel, and van den Anker 2000); (Turner; Gill; Nunn; Hewitt, and Choonara 1996); (Turner; Longworth; Nunn, and Choonara 1998); (Turner; Nunn, and Choonara 1997) and (Turner; Nunn; Fielding, and Choonara 1999).

## 2 STUDY DESIGN & METHODOLOGY

In this part, first the search strategy will be discussed in more detail (§ 2.1), followed by some comments on the records found and their relevance (§ 2.2) and an explanation of the methodological use of the matrices (§ 2.3).

### 2.1 Search strategy

For this literature review both electronic and non-electronic sources have been searched. In all electronic databases, the following search headings were used, both separately and concurrently:

- Prescription
- Medication / drug(s)
- Child / Pediatric / Paediatric
- Off-label / unlabeled
- Unlicensed / unregistered
- (Practice) Guidelines
- Side effects / adverse reactions
- Pharmacol\*
- Pharmacokinetic(s)
- Pharmacodynamic(s)
- Mode administration
- Dosage
- Pharmaceutical preparations
- (non) Compliance
- Clinical trial
- Review
- Med\*
- Evidence-based medicine

These search terms resulted in both general reviews of pharmacological issues in paediatrics and in articles about more specific disease categories. In the next search phase, the key words were combined with a selection of disease fields the study focuses on.

#### *Specific disease areas*

As the field of paediatrics is large and complex, it is not possible to study the whole discipline in this review. Therefore, we have decided to focus on a number of disease fields, and within these fields we made a selection of specific disorders. Thus besides the study of general reviews, a selection has been made of disorders to address in this study. This means that many specific paediatric conditions and illnesses are not included, even if the number of records found is high.

Criteria for the selection included the following:

- The frequency of the disorder among children in the Netherlands. Only the most common diseases are studied, and relatively rare disorders in paediatrics are excluded.
- Medications with many side effects when used in children. Both the frequency and severity of the side effects and adverse drug reactions are taken into account, even if the disorder is not very common in the paediatric population.

- Uncommon disorders among children, but with a large amount of off-label and unlicensed prescription (and thus uncertainty, sometimes controversy), are included in this study.
- Common conditions in children but with sufficient knowledge available for drug prescription and with well-defined treatment (sometimes by protocol) are excluded from this study.
- The age group of the neonates and young infants (birth till 3 months) is excluded.

In general, controversy around prescription and lack of scientific data concerning the treatment of common paediatric conditions are the triggers for the selection. In the second place, the ambition with the selection of disorders was also a division between different clinical areas in paediatric care: chronic, acute and preventive. It was intended to be a representative sample of the different types of care, but in the end most attention is paid to the chronic and acute areas.

The general disease fields thus selected are:

- Allergy and immunology
- Infectious diseases
- Endocrinology and metabolic disorders
- Psychiatry
- Neurology

#### *Electronic sources*

The following databases were searched electronically for articles and reviews published after 1995:

- PubMed (Medline)
- Embase (for the pharmacological reviews)
- Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) for complete reviews

Also a small selection of (online) journals was screened:

- British Medical Journal (BMJ)
- JAMA
- Paediatric and Perinatal Drug Therapy

For background information on legislation and detailed pharmacotherapeutic information the website of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products EMEA was consulted.<sup>5</sup> For the Dutch situation and for general pharmacotherapeutic data the "Amsterdams Formulary" was very useful.<sup>6</sup>

For medical information the Merck Manual of Diagnosis and Therapy section (19) on paediatrics was consulted<sup>7</sup> in addition to the general handbooks on paediatrics.

Other useful online resources in the US included the Pediatric Internet by the American Academy of Pediatrics AAP,<sup>8</sup> Pedinfo<sup>9</sup> and Contemporary Pediatrics,<sup>10</sup> which is part of the PDR site.

<sup>5</sup> <http://www.emea.eu.int>

<sup>6</sup> <http://www.pz.nl/formulary/amsterdam/submenus/submenuinhoudraadplegen.asp>

<sup>7</sup> See online version at <http://www.merck.com/pubs/mmanual/section19/sec19.htm>

<sup>8</sup> <http://www.aap.org>

<sup>9</sup> <http://www.pedinfo.org>

### *Non-electronic sources*

With respect to non-electronic sources, the following national medical journals were screened for the issues 1995-2001:

- Medisch Contact (MC)
- Nederlands Tijdschrift voor Kindergeneeskunde
- Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG)
- Geneesmiddelen Bulletin (GEBU)

The search in these journals had as an extra goal to find information about prescribing issues in Dutch medical practice and to see if any topics related to paediatric medicine were subject to discussion in the past couple of years (1995-2001).

The Dutch "Geneesmiddelen Formulierium voor kinderen" (Wilhelmina Kinderziekenhuis UMC 1999), "Kinderformularium" (Emma Kinderziekenhuis AMC 2000) and "Farmacotherapeutisch Kompas" (College voor Zorgverzekeringen (CVZ) 2000) were used as information tools about prescribing practice in the Netherlands.

Both the electronic and non-electronic searches were performed between April and August 2001.

Although this analysis is not a systematic review, a broad area has been covered. Both independent search terms have been entered (see list above) and the 'see-related articles' search option in PubMed has been used. During the search the focus was narrowed to combinations of high-hit search terms. Also a search was performed on frequently cited authors and on publications by paediatric networks. Apart from this, the bibliographies of relevant reviews were screened for additional studies and articles.

### *Inclusion criteria*

In general, only articles and reviews published between 1995 and 2001 were included in this literature study. An exception has been made for internationally recognised reviews on the off-label and unlicensed use or prescription of medication to children. We included all randomised clinical trials (RCT's), clinical trials, (practice and ethical) guidelines, (systematic) reviews and meta-analyses. Letters in Dutch national medical journals were screened for controversy and debate around certain issues found in the literature. The results are described but not included in the matrix overview. Conference abstracts were generally excluded from this study. Only articles published in English and Dutch are included.

Specific age categories were initially part of the selection. The pharmacokinetics of a drug in children 16 years and older is expected to be similar to that of adults. This means that the adolescent above the age of 16 is excluded from this study. Also neonates, from birth until 3 months, are excluded from this study. This is because the field of neonatal medicine has very different, albeit important, problems. To include neonates would necessitate a separate literature review. In terms of specific age categories between 3 months and 16 years no further distinction has been made.

---

<sup>10</sup> <http://www.contpeds.com>, part of <http://www.pdr.net>

The articles, including abstracts when available, were entered in separate data files in the reference database ProCite 5, structured per category of disorder. In addition, a general reference list was created which also includes the reviews on unlicensed and off-label prescription of medication to children. This general list, in turn, is also accessible separately.

## 2.2 Records and relevance

The searches generated a large amount of hits in all databases. The number of articles that could eventually be included in the study was a lot lower, however. As explained in the introduction, it is not easy to conduct a clinical trial with paediatric patients. This shows from the number of trials that has been conducted over the years. The initial search led to over 30.000 results, including abstracts. By going through the abstracts and using the inclusion criteria, about 600 relevant articles were selected and included in the final matrix for disorders and issues.

The table below presents the number of hits upon the various search terms and gives an estimate of the relevance of these hits. Both the general and more targeted search results are presented. When the result was zero ('no records found') the search was excluded from the table.

### *Overview search terms and hits*

Search term	Database	No. hits	Relevance <sup>11</sup>
Practice pharmacol medication paediatric	Medline	28	High
Review pharmacol medication paediatric	Medline	35	High
Review pharmacol medication child	Medline	1.543	High
Unlicensed	Medline	347	High
Unlicensed drug	Medline	63	High
Pediatric Medication unlicensed	Medline	4	High
Pediatric Practice Child Drug	Medline	382	Low
Unregistered	Medline	101	Low
Unregistered drug	Medline	14	Zero
Pediatric drug	Medline	7275	Low
Pediatric pharmacology	Medline	17.112	Low
Pediatric Pharmacology	Medline	82	Low

<sup>11</sup> Relevance is defined here as the percentage of relevant hits for the purpose of this study (included in the analysis of literature) high > 15%, medium 5 – 15%, low < 5%

guideline			
Pediatric Drug Guideline	Medline	51	Low
Pediatric Drug prescription guideline	Medline	5	Low
Pediatric Medication guideline	Medline	19	Low
Pediatric compliance	Medline	1.014	Low
Pediatric Medication prescribing	Medline	30	Low
Pediatric Medication pharmacodynamic	Medline	12	Medium - low
Pediatric Medication pharmacokinetic	Medline	155	Medium
Pediatrics Practice	Bioethicsline (Medline)	74	Low
Pediatrics Drugs	Bioethicsline (Medline)	73	High
Pediatrics Guideline	Bioethicsline (Medline)	83	Medium - high
Trial Drug Child	BMJ	9.542	Medium - low
Pediatric Drug	Cochrane CCTR	2225	Low
Pediatric Drug	Cochrane CDSR	147	Low
Pediatric Drug Off-label	Cochrane CCTR	1	zero
Pediatric Drug Off-label	Cochrane CDSR	1	zero
Pediatric Drug review	Cochrane CCTR	59	Low
Paediatric Drug review	Cochrane CDSR	87	Medium - low
Paediatric Drug review	Cochrane CCTR	6	Low

## 2.3 The matrices

All articles found during the literature search have been categorised in terms of the kind of information provided: general reviews versus specific research findings and general conditions versus specific disorders and treatments discussed. These categories are structured in a matrix for each disease field.

The matrices include issues that have to do with (unregistered and unlicensed) use of medication for children and frequent disorders in paediatrics.

The matrices will be presented in the following way:

Disorder or Subcategory →	Sub-category	Sub-category	Sub-category	Sub-category
Issues ↓				
General reviews			(author, year)	
Dose	(author, year)			
Pharmacokinetics and dynamics		(author, year) (author, year)		
Mode or frequency of administration				
Side effects & Adverse Drug Reactions				(author, year)
Interaction with other medications			(author, year)	
Compliance				
Specific drug therapy				
Other				
TOTAL NUMBER	(number)			

### Issues

As many drugs used in paediatric practice have not been studied adequately or at all in children, efficacy and safety of drugs in children are not guaranteed. Individual children differ in their response to drugs (pharmacodynamics) and the way their body handles drugs (pharmacokinetics). These differences may require substantial alterations in the dose to produce the desired effect. The amount of drug given (the dose), determines whether its effect is therapeutic or toxic, while the route and interval of administration may have a sizeable impact on the onset and duration of pharmacological effect of each dose given. Furthermore, side effects and adverse drug reactions in children are a major issue, especially with respect to the poor availability of complete and accurate prescription data. A similar argument goes for drug-drug interactions, a field in which information concerning children is lacking or inaccurate. Besides clinical factors in the prescription of medication for children, also more social aspects of drug use have to be taken into account, like the high non-compliance rates among children.

For use in this study, the following issues were thus selected:

- dose
- pharmacokinetics and pharmacodynamics
- mode and frequency of administration
- side effects and adverse drug reactions (ADRs)
- interaction with other medication
- compliance and non-compliance
- specific drug therapy
- other factors (including epidemiology, methodology, psychology, social implications, alternative medicine)

In many cases, in particular when no general reviews or meta-analyses were available, articles were found dealing with a specific drug therapy. Also the Cochrane reviews include many RCT's in which the efficacy and safety of a specific drug, sometimes compared with other treatments and sometimes with placebo, is tested. During the analysis of this study the category of specific drug therapy was added to include this kind of articles in the literature study.

#### *The selection of disorders*

##### **MATRIX 1 Allergy and immunology**

- Asthma
- Allergic Rhinitis

##### **MATRIX 2 Infectious diseases**

- Otitis Media
- Respiratory Syncytial Virus (RSV)
- Urinary Tract Infection (UTI)
- Respiratory Infections (including sinusitis and bronchitis)

##### **MATRIX 3 Endocrinology and metabolic disorders**

- Diabetes Mellitus Type 1 + 2
- Growth Hormone Deficiency (GHD)
- Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)
- Hypothyroidism

##### **MATRIX 4 Psychiatry**

- Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
- Depression
- Autism
- Enuresis
- Other (including schizophrenia and psychosis)

##### **MATRIX 5 Neurology**

- Epilepsy



### 3 RESULTS: GENERAL REVIEWS

The results of the literature study will be presented in two parts. This chapter deals with the general review articles, while chapter 4 will focus on specific conditions and disorders.

#### Introduction general review articles

In this section, we will discuss the general review articles that were found. With general reviews we mean reviews of the literature that do not pertain to a specific disease or drug, but rather to a topic of interest. The table below lists the kinds of articles we found and the number of articles that were relevant to this study.

Issues ↓	Number of relevant articles ↓
General non-Dutch reviews	26
General reviews in Dutch	15
Guidelines & legislation	18
Dose	6
Pharmacokinetics and dynamics	8
Mode or frequency of administration	7
Side effects & ADR's	10
Interaction with other medications	-
Compliance	2
Other	25
Off-label use	7

A total number of 124 records were selected for this general reviews section, of which 102 were in English and 22 in Dutch.

The general reviews underline the lack of knowledge about drug use in children. The area in which most publications have appeared, is that of studies on unlicensed and off-label drug prescription in paediatric patients.

The number of internationally comparative studies is limited; one European study and some country studies (UK, Israel, France, the Netherlands) exist. Also, many reviews focus on neonates, which are not included here. Other age groups are not studied specifically in the reviews.

### 3.1 Off-label and unlicensed prescribing for children

#### *Introduction*

Many drugs used in children are based on pharmacological data obtained in adults. Therefore, many drugs are either unlicensed for use in children or used at a different dose, for a different indication, or by an alternative route from that recommended.

- *Off-label use* includes use of a drug in situations not covered by the product licence or the summary of product characteristics - that is, at a different dose or frequency, in different clinical indications, in different age groups, administration by an alternative route, or in a formulation not approved for use in children (Conroy; Choonara; Impicciatore; Mohn; Arnell; Rane; Knoeppel; Seyberth; Pandolfini; Raffaelli; Rocchi; Bonati; Jong; de Hoog, and van den Anker 2000).
- *Unlicensed use* means the use of a given drug in another pharmaceutical mean than that for which registration has taken place. Here one can think of modification of licensed drugs (such as crushing tablets to prepare a suspension); drugs that are licensed but the formulation is manufactured under a special license (such as a liquid preparation of a drug that is licensed only in tablet form); new drugs available under a special manufacturing license (such as caffeine injections for apnoea of prematurity); use of chemicals as drugs when no pharmaceutical grade preparation is available; drugs used before a licence has been granted; and imported drugs (drugs imported from a country where they are licensed).

#### *Extent of off-label and unlicensed use in hospitals*

In a prospective study in a regional paediatric ward, Turner et al (Turner, Longworth, et al. 1998) found that most drugs were used appropriately in the paediatric patients. This means that most drugs prescribed had a licence for use in children and these drugs were prescribed for the right age group and were administered in the correct dose, frequency and route of administration. Still, 36% of the medications prescribed in the ward were given in an unlicensed or off-label manner, where off-label occurred more frequently than unlicensed use.

The drugs most commonly used in an off label or unlicensed manner were usually established drugs for which there is a large amount of clinical information available - for example, morphine, paracetamol, salbutamol, ipratropium bromide. Little information is available about the risk of such off label prescribing, but the authors suggested that there is an increased risk of toxicity (see also §3.5).

In a subsequent study in the five paediatric wards<sup>12</sup>, Conroy et al. (2000) found a much higher rate of off-label or unlicensed prescribing. Of 624 children admitted

<sup>12</sup> A paediatric medical ward was studied in each of the participating centres (Derby, United Kingdom; Uppsala, Sweden; Marburg, Germany; Bergamo, Italy; Rotterdam, Netherlands) prospectively for four consecutive weeks during 1998. The wards in Derby and Bergamo admitted mainly general paediatric patients, with Derby including children who had had surgery. The wards in Marburg and Uppsala had a mixture of general paediatric and respiratory cases (including cystic fibrosis). The ward in Rotterdam had the fewest general paediatric cases, containing children with cardiac, oncological, renal, and respiratory disease. Data on all patients admitted to the ward were collected by the investigator in each centre. The child's age, date of birth, weight, and diagnosis were recorded as well as details of all drugs administered (route of administration, dose, and indication for use).

to the five wards, 67% received drugs prescribed in an unlicensed or off label manner. Of the 2262 drug prescriptions to those children, 39% were off label.

The prescribing habits in the five centres differed greatly. Paracetamol was the most widely prescribed drug and analgesic in four of the five centres. Salbutamol and cefuroxime were both widely used. Almost half of all drug prescriptions (1036) were either unlicensed or off label. Many more prescriptions were off label (872) than unlicensed (164).

Lifshitz, Gavrilov, and Gorodischer (Lifshitz et al. 2001) and Lifshitz, Gavrilov, et al. (1999) also found that off label prescribing happens more than unlicensed prescribing. In their studies, the main reasons for use of off-label drugs were unusual doses and inappropriate age. The main reason for unlicensed drugs was modification of a particular formulation of a licensed drug.

In a recent article, Choonara & Conroy (2002) indicate that studies throughout Europe have shown that at least one-third of children in hospital and up to 90% of neonates in a neonatal intensive care unit receive either an unlicensed or an off-label drug. The medicines that are most frequently used off-label include analgesics, antibiotics and bronchodilators.

Other studies found varying degrees of unlicensed and off label use of medications in children. Some studies give the percentage of prescriptions that were off label or unlicensed, but they often also give the percentage of children that received off label medications. Off label and unlicensed prescriptions occur in percentages ranging from 7% (Thompson & Heflin 1987) to 52.9 % (Lifshitz, Gavrilov, et al. 1999). The median percentage is around 40% (Chalumeau, Treluyer, et al. 2000); (Gavrilov, Lifshitz, et al. 2000). The percentage of patients who receive these prescriptions, is higher: from 42% (Gavrilov and Lifshitz, 2000) to 64.9% (Lifshitz and Gavrilov, 1999).

Gavrilov and Lifshitz (2000) found that all cases of unlicensed use in their study were due to modification of licensed drugs (tablets were crushed to prepare suspensions). Conroy et al (2000) found that the majority of off-label prescriptions was due to alterations in dose and frequency, followed by age, indication, and mode of administration.

#### *Off-label and unlicensed prescribing in general practices*

General practitioners often see different patients and prescribe different drugs. In one study in a single general practice, McIntyre, Conroy, et al. (2000) retrospectively analysed all prescriptions for children (12 years and under) for one year. A total of 3347 drug prescriptions were given, involving 1175 children and 160 drugs. The authors found that 84.5% of the prescriptions were for licensed medicines used in a licensed way. Unlicensed use was reported for 0.3% of the prescriptions and licensed use for 10.5% of the prescriptions. Off label use of medicines with respect to dose was the largest category of unlicensed or off label prescriptions. Of 361 unlicensed or off label prescription items, 320 (89%) were off label with respect to dose, representing 9.6% of the total prescription items. Systemic antibacterial agents comprised the largest group of drugs prescribed, followed by antiasthmatics and emollients/protectives. Together these three groups accounted for half of all prescriptions and half of unlicensed/off label prescribing. In their discussion, the authors state that information about dose and age groups is often confusing or absent and that this deserves clarification (McIntyre, Conroy, et al. 2000).

### *The Dutch situation*

A recent study in the Netherlands gave a detailed overview of off-label prescriptions in Dutch hospitals. The authors ('t Jong, Vulto, et al. 2000) documented all prescriptions to children hospitalised in one medium-care and three intensive-care units and compared them to the registration information as available in two Dutch information sources for prescribers. They found that 92% of the patients received one or more courses of an unapproved drug. 47% of all medications prescribed in that period was unlicensed, 18% off-label ('t Jong, Vulto, et al. 2000). Another Dutch study suggested that up to 70% of all drugs prescribed to children is prescribed without a sufficient scientific basis for that specific prescription (Van den Anker 2000).

## 3.2 Dose

### *Introduction*

Paediatric patients experience unique differences from the adult population in pharmacokinetic parameters and require individualised dosing. Dosage based on body weight is practical but not ideal (Merck Manual on Paediatrics, 2000; Choonara & Dunne 1998). Many authors stress the importance of developing specific dosing guidelines and useful dosage forms for paediatric patients in order to optimise therapeutic efficacy and limit, or prevent, serious adverse side effects (Skaer 1991). Many formulas have been suggested for calculating the paediatric dose from the adult dose (eg, Clark's, Cowling's, and Young's rules – in the Netherlands 'de schaal van Denekamp'), assuming incorrectly that the adult dose is correct and that the child is a miniature adult.

### *Paediatric dosing*

Dosage requirements constantly change as a function of age. As virtually all pharmacokinetic parameters change with age, paediatric drug dosage (in mg/kg) must be adjusted for the kinetic characteristics of individual drugs, age (the major determinant), disease states, sex (in the postpubertal child), and individual needs. Otherwise, ineffective treatment or toxicity may result (Merck Manual 2000, Section 19, chapter 258). Even with a given population group such as newborns, drug doses differ because of varying immaturity of drug clearance. Dosages based on pharmacokinetic data for a given age group, adjusted to the desired response and each person's drug-handling capability, offer the most rational approach. However, data on pharmacokinetics generally do not exist.

With respect to the dosing in paediatric practice, in general 3 possibilities occur:

- An explicit prescription and detailed dosing recommendations for children are given
- An explicit expression is available that the specific drug is not to be prescribed for children
- No or insufficient information is available about the effects of the use of the drug in children: no data on the possible damage when used in paediatric populations but also no data stating the opposite.

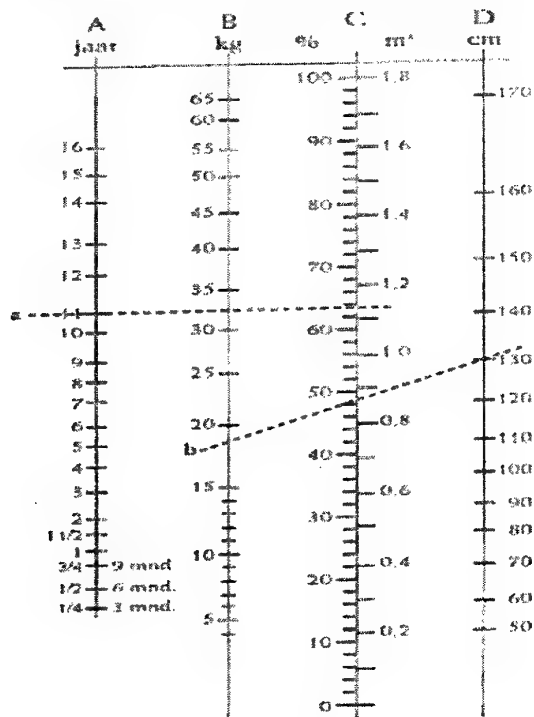
### *Paediatric dosing in the Netherlands*

A number of medications in Farmacotherapeutisch Kompas have a specified dosing and administration indication for use in children. These indications are not always present or complete. For some medications, a description is given for use in children over a certain age, without an indication of what to do in children outside this age range.

Since 1962, Dutch doctors have been able to base their dosing decisions on "De schaal van Denekamp" (Denekamp's Scale), called after its inventor. The scale gives doctors the possibility to calculate the paediatric dose both for normally built children as well as for children that have abnormal body proportions.

## Schaal van Denekamp

### Doseringsschaal voor kinderen



Line A gives the age, line B the weight in kilograms, line C the body surface in relation to adult body surface and line D gives the length in centimetres. For children with normal body proportions, the dose can be calculated by simply reading from B to C, while for children with abnormal proportions, the doctor should read from D to C.

The Dutch Farmacotherapeutisch Kompas (CVZ 2000), the medication reference manual in the Netherlands, recommends the use of body surface as the most accurate method for calculating the paediatric dose. Therefore, line C also gives the percentage of adult dose that should be used in a child. This percentage was calculated using the formula of Haycock:

Body surface (in square meters) =

$$(\text{weight in kilogrammes})^{0.5378} \times (\text{length in centimeters})^{0.3964} \times 0.024265.$$

But the method is not uncontroversial. Critics believe that this scale leaves no room for specific characteristics of children, which may vary individually, such as metabolism and drug clearance. Also, dosages for neonates cannot be derived from the scale.

### 3.3 Pharmacokinetics and pharmacodynamics

#### *Introduction*

During a phase 1 clinical trial data are collected to assess safety and dose response. Apart from these considerations, also the effects of the drug physiologically and the way the body processes the drug have to be taken into account. Pharmacokinetics refers to the way a drug is handled by the body. Classic pharmacokinetics studies look at how the drug is absorbed, distributed, metabolised, and excreted by the body (ADME). Pharmacodynamic studies on the other hand look at the relationship between dose of the drug and activity. Pharmacodynamics thus gives a description of the fundamental action of a drug based on physiological, chemical, or molecular observation. Or put more simply: the different ways in which people respond to drugs. Knowledge of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug in the paediatric patient is crucial in order to establish the correct paediatric dose and drug toxicities due to inappropriate dosing.

- Pharmacokinetics: how the body affects the drug
- Pharmacodynamics: how the drug affects the body

#### *Pharmacokinetics*

There are important differences in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of medications during infancy and childhood. Children's body systems are less developed; their gastrointestinal transit time varies; and their body composition changes with development (Niederhauser 1997).

Kearns & Reed (1989) conducted a thorough review of pharmacokinetics and pharmacodynamics in different age groups in children. Although the data on drug disposition in infants and children have increased considerably over the past few years, the authors state that pharmacokinetic-pharmacodynamic interactions, particularly the effect of development on pharmacodynamics, remain poorly understood. They found that the most notable differences in drug disposition between infants and children when compared with neonates and young adults centre around alterations in body water and serum protein composition and the capacity for hepatic biotransformation of xenobiotics. The authors state that a focus on developmental pharmacology is more useful than a focus on age. Many drug doses need to be modified based on liver, and renal function, and other factors that may influence pharmacokinetic behaviour of drugs (Graeter & Mortensen 1996).

Several studies have found that the pharmacokinetic properties of drugs are different in children as compared with adults, but these properties can undergo rapid change as children grow and mature (Blaho, Winbery, et al. 1996; Kearns and Read 1989; Graeter & Mortensen 1996). Furthermore, toxicity can occur in some patients even though plasma drug concentrations are in the therapeutic range; similarly, some patients may not experience a therapeutic effect when plasma drug concentrations are in the same target range. Therefore, the authors advise that therapeutic ranges be considered only intermediate endpoints that must be used in the context of additional criteria to assess the clinical efficacy of any given drug therapy (Kearns 2000; McLeod & Evans 1992).

The Food and Drug Administration FDA (1998) gives a comprehensive summary of pharmacokinetic measures that need to be taken into account. It states that

measures "such as area under the curve (AUC) and concentration at the maximum (C<sub>max</sub>) and parameters calculated from those measures, such as clearance, half-life, and volume of distribution, reflect the absorption (A), distribution (D), and elimination (E) of a drug from the body. A drug can be eliminated by both metabolism (M) to one or more active and inactive metabolites and excretion of the unchanged drug. The overall set of processes is often referred to as ADME, which ultimately controls systemic exposure to a drug and its metabolites after drug administration. This systemic exposure, reflected in plasma drug and/or metabolite concentrations, is generally used to relate dose to both beneficial and adverse effects. All drugs show inter- and intra-individual variance in pharmacokinetic measures and/or parameters. Variances can sometimes be substantial."

*Paediatric pharmacokinetics and pharmacodynamics in the Netherlands*

In the Netherlands, information about pharmacokinetics and pharmacodynamics can be found in the Farmacotherapeutisch Kompas (CVZ 2000). The description of pharmacokinetics centres on the concepts of resorption, distribution and elimination of a drug in the body. In all three cases, the developmental stage of the patient is important.



### 3.4 Administration and compliance

#### *Introduction*

Compliance is most commonly defined as the extent to which a person's behaviour in terms of medications, following diets, or executing lifestyle changes coincides with medical and health advice (Matsui 1997). The issue of mode and frequency of administration of medications is of large importance in paediatrics, because it influences compliance. For example, children do not like to take medications that taste bad, have to be taken at school or have to be injected. But it is not known what degree of compliance is required in paediatrics for an adequate therapeutic outcome. What is known, however, is that non-compliance with paediatric drug regimens is disturbingly high, ranging from 50 to 75% (Merck Manual 2000).

#### *Route of administration*

Routes of drug administration are dictated by clinical needs and circumstances. In the ill premature newborn, almost all drugs are administered intravenously, since gastrointestinal function and therefore drug absorption are impaired and the intramuscular route is precluded because these newborns have very poor muscle mass. In older preterm newborns, full-term newborns, and older children, the oral route is used predominantly. For the acutely ill child and for children with vomiting, diarrhea, and impaired gastrointestinal function, the parenteral route is recommended (Merck Manual 2000).

In order to use a drug in young children an acceptable liquid formulation is usually essential (Breitkreutz; Wesse, and Boos 1999). The development of such a formulation with an acceptable taste can be problematic for a pharmaceutical industry – as the paediatric market for such formulations may be small – but is necessary for oral administration. Innovative ways of drug administration have been developed, but their use in paediatric populations has not been scientifically assessed. For example with the introduction of controlled release oral preparations for adults the effect of splitting of tablets or capsules was assessed. But the splitting of single unit systems (like tablets or capsules) to facilitate paediatric use can result in a reduction in drug effect or toxicity as it is difficult to accurately split such dose forms (Breitkreutz and others 1999).

For intravenous medications, formulations are often too concentrated for proper measurement of the tiny doses required for children and especially newborns. With oral formulations the problem sometimes occurs that children have allergic or adverse reactions to flavouring and colouring agents. Particularly for paediatric suspensions, syrups and chewable tablets, different preparations of the drug may differ in acceptability to a specific patient (Breitkreutz, Wesse and Boos, 1999).

#### *Administration and compliance in the Dutch situation*

The Dutch Farmacotherapeutisch Kompas (2000) recommends administration of drugs in food where possible. The authors state that administration of medications through food is still subject of a lot of discussion, although there is little factual information to argue against it. Many drugs can be administered in food and according to several authors this deserves preference in paediatrics. Breitkreutz, Wesse and Boos (1999) discussed the oral administration of drugs as a frequently used application method in the treatment of children. Liquid and solid formulations are available, but the administration of these products is often

problematic, depending on the age and the abilities of the child. They recommend that liquid formulations be used whenever appropriate, but say that there are some limitations and disadvantages: the splitting of single-unit systems like tablets or capsules can cause dose diversity or even loss of drug action. The Farmacotherapeutisch Kompas is also more careful about liquid administration: the dosing can be less precise in liquid forms.

The mode of administration is a subject of active discussion in the field of asthma, which will be studied in more detail in the chapter about immunology and allergy.

### 3.5 Side effects and adverse drug reactions (ADRs)

#### *Introduction*

Adverse drug reactions are undesired effects arising from the appropriate use of medications (Gupta and Waldhauser 1997). Therapeutic failure, overdoses and drug abuse are not considered adverse drug reactions.

ADRs can be classified in:

- Side effects, which are predictable but unavoidable pharmacologic responses, generally are dose-dependant. Intolerance for example is an excessive response to normal dosages of a drug.
- Allergic reactions, which are proven or suspected immune responses.
- Idiosyncratic reactions, which are rare and sometimes severe reactions that are unrelated to the known pharmacology of a drug and have a possible genetic susceptibility.

Commonly used medications can cause serious toxicity in children, even when administered in small doses. Adverse drug reactions may have profound immediate, delayed, and long-term implications for their neurologic and somatic development. Because of their differences in morphology and disease process and treatments, infants and children experience a different range of adverse drug reactions – not necessarily predictable from the adult experience (Gupta & Waldhauser 1997). For example drugs that have a sedative effect in adults may produce the opposite effect in children (eg first-generation antihistamines). As demonstrated by Liebelt & Shannon (1993), many commonly used medications have serious toxicity in children when ingested in small doses.<sup>13</sup>

#### *Scope of the problem*

A systematic review of case reports of adverse drug reactions in children published between January 1995 and August 1997 is provided by Impicciatore, Pandolfini, et al. (1998). The difficulty of carrying out such a review, the authors argue, highlights the lack of systematic attention to ADRs in children. Only five journals reported more than five ADRs in children during the study period. Two countries supplied over half the references (USA and UK). The authors also discuss the variety of adverse drug reactions appearing in children (Impicciatore, Pandolfini, et al. 1998).

In another systematic review of studies on ADRs in children, Impicciatore et al (2001) found that in hospitalized children, the incidence of ADRs was 9.53% (95% confidence interval [CI], 6.81,12.26); severe reactions accounted for 12.29% (95%CI, 8.43,16.17) of the total. For outpatient children the incidence of ADRs was 1.46% (95%CI, 0.7,3.03) (Impicciatore, Choonara, et al. 2001). The rate of paediatric hospital admissions due to ADRs was 2.09% (95%CI, 1.02,3.77); 39.3% (95%CI, 30.7,47.9) of the ADRs causing hospital admissions were lifethreatening.

Adverse drug reactions were also studied in critically ill infants and children. Gill et al (1995) reported seventy-six ADRs in 63 patients out of a study group of 899

<sup>13</sup> The toxicologic characteristics of methyl salicylate, camphor, topical imidazolines, benzocaine, and diphenoxylate-atropine are striking examples. All of these medications except Lomotil are over-the-counter and therefore, are often perceived as minimally harmful when ingested. For all of these substances, however, doses as little as 1/4 teaspoon or 1/2 tablet can have serious or fatal consequences.

patients. The majority of the ADRs were mild (49), 19 were of moderate severity and 8 were severe. Thirty-five ADRs required treatment or alteration in treatment. Midazolam, morphine, salbutamol, vecuronium, hydrocortisone and theophylline were the drugs most likely to cause an ADR. One-third of the ADRs were due to drugs used outside their product license (Gill, Leach, et al.1995).

ADRs following unlicensed or off- label drug prescription  
ADRs are a significant problem following unlicensed or off- label drug prescriptions as this drug use among children generates more adverse reactions (Turner; Nunn; Fielding, and Choonara 1999).

To determine the incidence of adverse drug reactions (ADRs) to unlicensed and off-label drugs used in paediatric inpatients, Turner et al (1999) carried out prospective surveillance on five different paediatric wards in a regional children's hospital. ADRs occurred in 116 (11%) of the 1046 patient admissions. ADRs were associated with 112 (3.9%) of the 2881 licensed drug prescriptions and 95 (6%) of the 1574 unlicensed or off-label drug prescriptions (Turner, Nunn, et al. 1999).

In a more recent article by Choonara & Conroy (2002) studies on the effect of unlicensed and off-label drug use in relation to toxicity have been reviewed. According to the authors, only three studies have commented on the risk of toxicity in relation to unlicensed or off-label drug use. Only one of these three studies prospectively tried to evaluate the risk associated with off- label and unlicensed drug prescription. This study suggested that the percentage of unlicensed and off-label drug use was significantly associated with the risk of an adverse drug reaction. Two studies looking at adverse drug reactions suggest that there is a greater risk of a severe adverse drug reaction occurring in association with the off- label or unlicensed use of drugs. One study found that five out of eight severe adverse drug reactions were associated with the off-label use of a medicine. The other study found that 14 of 19 drug prescriptions associated with 17 severe adverse drug reactions were either unlicensed or off-label. The risk of prescribing off-label and unlicensed drugs in children is not clear from the limited data available, the authors conclude (Choonara & Conroy 2002).

#### *Data collection on ADRs*

As Conroy et al (2000) have pointed out, a long-term issue regarding drug toxicity is the lack of a framework to collect information on adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs. Licensed drugs are monitored by spontaneous reporting of ADRs by prescribers (see for example LAREB in the Netherlands), but there is no similar process or monitoring system for unlicensed and off-label use. This drug use may be reported – although prescribers may be less likely to do so - but is not analysed separately or identified as unlicensed or off-label drug use (Conroy, McIntyre, et al. 2000). The lack of completeness and accuracy of prescription reporting as well as clinical information from studies, making it difficult for health practitioners to implement evidence based preventive strategies, was also reported by other authors (Impicciatore, Choonara, et al. 2001).

### 3.6 Interaction with other medications

No general reviews were found on drug-drug interactions in children. Only children with complicated or chronic diseases take many medications concurrently, but this is a relatively small group. However, this topic remains an important issue in the overall process of drug prescription in paediatric practice. Especially protein binding and enzyme-induction are relevant factors in drug-drug interactions. Drug-drug interactions do occur in specific diseases and will be discussed if they appear in one of the later chapters on disease fields (for example with respect to the psychotropic medications).

### 3.7 The legal context

#### *Legal frameworks in the US*

In the US, several legal frameworks exist to regulate the use of drugs in children (Kleist 2002). In 1991 the Food and Drug Administration (FDA) introduced the 'pediatric page' during the review process of new drug applications. This page is used to describe the adequacy of drug labeling for paediatric patients and plans for (further) studies in the paediatric population. Several years later, in 1994, the Pediatric Plan was implemented, which was meant to stimulate manufacturers of drugs to submit already existing paediatric data. Important progress came in 1997, when the FDA Modernization Act (FDAMA) created a more effective incentive for manufacturers to conduct pharmaceutical studies in children. A list was developed, and published for the first time in 1998, with approved drugs for which additional paediatric information was expected to improve health benefits. All drugs are approved for use in adults for indications that also occur in the paediatric populations.

The prioritized list, updated annually, contained nearly 500 drugs that are commonly used or are of potential use for children. When a drug appears on this list, the FDA requires (additional) paediatric studies of acceptable quality. The pharmaceutical company, in return, gets extended market exclusivity for six months.

The type of drug products that appear on the list include:<sup>14</sup>

- Several anti-infective drug products including anti-biotics (for the treatment of, for example, acute bacterial otitis media)
- Anti-inflammatory, analgesic and opthalmologic drug products (for the treatment of glaucoma, ocular hypertension, juvenile rheumatoid arthritis, etc.)
- Metabolic and endocrine drug products (for example, for the treatment of type 2 diabetes)
- Cardio-renal drug products (for example, for the treatment of hypertension)
- Over-the-counter drug products (including the use of aspirin for migraine)
- Psychotropic drug products (for the treatment of anxiety, ADHD, depression, etc.)
- Pulmonary drug products (for the treatment of allergic rhinitis, prophylaxis and treatment of asthma or bronchospasm, etc.)

A number of drugs are also known in the Netherlands for their frequent use, both registered, off label and unlabeled. For example, aspirin and caffeine are

<sup>14</sup> See the complete list on <http://www.fda.gov/cder/PEDIATRIC/peddrugsfinal.htm>.

mentioned for the treatment of pain associated with migraine headache. The treatment of ADHD is also a topic for discussion in both countries. The FDA list mentions (dextro) amphetamine and methylphenidate as drugs that merit further research for ADHD. Almost all disease-modifying anti-inflammatory drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis appear on the list as possible treatment for juvenile rheumatoid arthritis. A number of drugs for relief of asthma and allergic rhinitis are mentioned, such as beclomethasone and budesonide.

The FDAMA appeared to be a successful measure, as more studies were completed and more children are involved in clinical research.<sup>15</sup> On the other hand not all studies have indeed led to paediatric indications and thus to paediatric information being added to the product information. Furthermore, according to some critics the drugs actually studied were not all of major interest for children. The consequences of the paediatric exclusivity, as also outlined in the EMEA report on the pediatric rule and exclusivity (2001), are to delay market access for generic drugs. In addition to positive aspects of the market exclusivity for manufacturers, mayor disadvantages include that sponsors seem mostly interested in getting exclusivity for drugs with large sales (blockbusters), and much less for drugs with medium or small markets. Also, this rule only applies to new drugs, which means that no clinical trials have been performed with older drugs (which are no longer protected by patents). The most frequent posted criticism though is that the incentive is disproportionate; delaying market access for generics produces excessive financial gains for the sponsor compared to the actual costs of a clinical trial.

Besides the heavy criticism, the FDA also had to admit that there are so many studies needed for the numerous drugs, that the list would be endless. Also the priority list of authorised drugs was used for public relations and promotion by companies to show the usefulness of their drugs. In the end it was decided that the list could not be maintained, and that the paediatric exclusivity needed review (especially for products not currently studied, like small market and off patent products).

With the Final Pediatric Rule, pharmaceutical companies are now obliged to include paediatric data in all new drugs when it is expected that the drug will be used substantially in children and will be of benefit to them (Kleist 2002).<sup>16</sup>

#### *The European context*

In Europe there's no incentive similar to the US for manufacturers to collect paediatric data, nor is there any obligation to carry out studies in children. There is some regulation for orphan drugs (for rare serious diseases) in the European Union, which gives 10 years of market exclusivity, but it's not entirely clear if this leads to improved drug therapy for all children.

General requirements for paediatric studies are set in the Guideline E11 (on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population) of the International Conference on Harmonisation (ICH).<sup>17</sup>

The goal of this guideline, which is operational from January 2001 in the US, Europe and Japan, is to 'encourage and facilitate timely pediatric medicinal

---

<sup>15</sup> For data see the EMEA report at <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>; and Peter Kleist, 2002: 42

<sup>16</sup> See also <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/120298c.txt> for the Regulations Requiring Manufacturers to Assess the Safety and Effectiveness of New Drugs and Biological Products in Pediatric Patients; Final Rule. RIN 0910-AB20. December 2, 1998 (Volume 63, Number 231)

<sup>17</sup> This guideline can be found at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>

product development internationally'. The guideline focuses on critical issues in drug development, and includes guidance on when to initiate a paediatric program (considering the prevalence of the condition, the seriousness and the availability of alternative treatments), paediatric formulations (to permit accurate dosing and enhance patient compliance), timing of studies (depending on the type of disease, safety, efficacy etc), the types of study (pharmacokinetic, efficacy, safety, postmarketing information), age classifications of paediatric patients and ethics of clinical research in children (rights, consent and assent, minimising risks and distress).

Europe faces similar problems as the US with conducting clinical trials in children and developing drugs with paediatric indications. It is to be seen if the paediatric exclusivity will prove a useful measure and true incentive for European manufacturers, or if other incentives are needed.

## 4 RESULTS: SPECIFIC DISORDERS

In the table below an overview is given of the disease categories studied, including specific disorders, and the number of records found and analysed.

Condition	Number of records
<b>MATRIX 1 Allergy and immunology</b>	<b>105</b>
Asthma	14
Allergic Rhinitis	88
General	3
<b>MATRIX 2 Infectious disease</b>	<b>88</b>
Otitis Media	47
Respiratory Syncytial Virus (RSV)	8
Urinary Tract Infection	5
Respiratory infections: sinusitis	8
Respiratory infections: bronchitis	4
Respiratory infections: general & other	10
General	6
<b>MATRIX 3 Endocrinology and metabolic disorders</b>	<b>48</b>
Diabetes Mellitus Type 1 + 2	14
Growth Hormone Deficiency	18
Congenital adrenal hyperplasia (CAH)	7
Hypothyroidism	9
General	-
<b>MATRIX 4 CNS Psychiatry</b>	<b>117</b>
Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	41
Depression	11
Autism	18
Enuresis	9
Other (including schizophrenia and psychosis)	9
General	29
<b>MATRIX 5 CNS Neurology</b>	<b>60</b>
Epilepsy	60
General	-
<b>General reviews</b>	<b>124</b>
<b>TOTAL</b>	<b>542</b>



## 4.1 Allergy & immunology

Categories (including total number of records found):

- Immunology and allergy general (3)
- Asthma (88)
- Allergic rhinitis (14)

Subcategory → Issues ↓	General allergy & immunology	Asthma	Allergic rhinitis
General reviews	-	7	2
Dose	-	8	1
Pharmacokinetics and dynamics	-	5	1
Mode / frequency of administration	-	14	6
Side effects & ADRs	-	7	3
Interaction other medication	-	-	-
Compliance	-	2	-
Specific drug treatment	2	27	-
Other	1	18	1
<b>TOTAL NUMBER</b>	<b>3</b>	<b>88</b>	<b>14</b>

### Methodology

Cochrane revealed several interesting studies on asthma and, to a lesser but still substantive extent, allergic rhinitis. General reviews were not found.

In asthma, much information is available on administration and dosing, and also on side effects. Many different therapies and devices are used and discussed.

In allergic rhinitis, a relatively large number (6) of RCT studies published between 1995 and 2001 addressed the effects of medication (like mometasone furoate aqueous nasal spray, azelastine or triamcinolone acetonide aqueous nasal spray) on seasonal and perennial allergic rhinitis. Most records have to do with administration of drugs and with side effects.

The Medline search for general reviews only resulted in publications on asthma. Most of these records were outdated but in general several hundreds of relevant articles were scanned (of which 88 were finally included in this study).

Other sources on asthma include the 'Quality of care review' by (Damberg & Kamberg 1997). This general review on paediatric asthma is based on

publications until 1995, but gives a very useful overview. The same applies to the review on allergic rhinitis by Kerr (1997).

#### **4.1.1 Asthma**

For many decades, and with the exception of the treatment of infections, drug use in children has been confined to symptom relief. But the emphasis in asthma treatment has now shifted to the use of antiinflammatory agents that prevent the process resulting in bronchoconstriction, thus removing a symptom's cause. Newer understanding from the use of antiinflammatory agents in adults has led to an appreciation of preventative therapy and a growing understanding that effective drug therapy during childhood could prevent changes in the disease process that lead to chronic symptoms during adulthood (Berlin, 2000).

As pointed out by Massie (1999) misdiagnosis and over-interpretation of non-specific respiratory complaints is common in children. Once a diagnosis of asthma has been made, there is a confusing range of medications and delivery systems available. Having established the diagnosis, the author argues, regular assessment of the disease severity and level of medication is required. Keeping the medication regimen simple, using the appropriate delivery system and using the lowest dose of medication to control symptoms are the keys to successful management of asthma in childhood (Massie 1999).

Closely related to the drug treatment of asthma is the administration of the medication and the delivery system. As demonstrated by Gillies (1997), the range of drugs now available to treat asthma should guarantee that almost all patients are treated effectively, and yet asthma still causes significant morbidity. But, according to O'Callaghan and Barry (2000) the choice of which drug delivery device to use is not always clear as we become more confused by an ever-increasing choice. The confusion is added to by the way devices are marketed. But despite the plethora of devices, and the need for better information, there is broad agreement on the choice of inhaler to use for particular age groups. It should be possible, the authors think, to limit the choice of drug delivery devices to just three (O'Callaghan and Barry 2000).

Compliance is generally poor in childhood asthma. Gillies (1997) argues that non-compliance is a major cause of apparent treatment failure and that most non-compliance is because the patient or caregiver feels uncertain about some aspects of the treatment process.

Over the last decade, many researchers have examined ways to improve adherence to asthma therapy, including improving clinician-patient communication, educating the patient, and simplifying the treatment regimen. Because proper technique is essential with metered-dose inhalers and peak flow meters, special efforts are required by clinicians to promote adherence to these devices. Promoting adherence involves a good clinician-patient relationship, as well as provision of personalized, practical, and repeated education (Fish and Lung 2001).

According to Damberg & Kamberg (1997) most of the recent change in the management of chronic asthma has resulted from the increased recognition of the importance of the inflammatory component in the pathogenesis of asthma (Podell, 1992; Stempel and Szefer, 1992). As a result, anti-inflammatory treatments are now considered the first-line step in the pharmacologic management of chronic asthma. Anti-inflammatory drugs such as cromolyn

sodium and inhaled corticosteroids, with or without chronic beta2-agonist therapy, interrupt the development of bronchial inflammation. Bronchodilators (e.g., beta2-adrenergic agonists, methylxanthines) act to relieve the symptoms of the disease. Side effects seen in adults for all anti-asthma drugs are likely to be seen to a greater degree in children (Selcow, 1994).

Corticosteroids, the most effective anti-inflammatory drugs for the treatment of reversible airway obstruction, can be administered orally (to treat flare-ups) or by inhalation (to prevent flare-ups). Inhaled corticosteroids are being utilized more frequently as primary therapy for patients with moderate and severe asthma, and some investigators feel that they are appropriate as first-line therapy in patients with mild asthma (Haahtela et al., 1991). However, the use of inhaled steroids is controversial. Kelly (1993) and Zora et al. (1986) found that chronic administration of large doses of inhaled steroids in children was associated with adrenal suppression and growth retardation. As also demonstrated by Price and Reed (1995) there is a reluctance to give inhaled steroids to young children because of concern about possible side effects. The effect of inhaled steroids on growth is difficult to assess though, because any possible effect will interact with the effect on growth of the disease itself. Inhaled steroids in high doses - particularly when given by powder inhaler - sometimes cause growth deceleration. But poor asthma control, it is argued, has a much greater adverse effect on growth than inhaled corticosteroids and control of severe asthma by treatment with an inhaled steroid often leads to an acceleration in height velocity. Also, and in particular patient compliance with inhaled corticosteroid therapy is problematic. Some patients think that all inhaled corticosteroid therapy is inherently dangerous because they confuse it with systemic corticosteroid or even anabolic steroid use. Most of the products are available only as metered dose inhalers. Use of these inhalers is difficult and often poorly taught to patients (Simon 1999).

Cromolyn sodium is a nonsteroidal anti-inflammatory agent that is used prophylactically to prevent asthma flare-ups. It produces only minimal side effects such as occasional coughing (O'Brien, 1994; NAEP, 1991; Stempel and Szefer, 1992). Because of its safety record and anti-inflammatory actions, cromolyn is an agent of choice for the initial treatment of children with chronic moderate asthma (NAEP, 1991).

Inhaled beta2-agonists remain the first-line therapy for the emergency treatment of asthma and for the prophylaxis of exercise-induced asthma in children, with other treatments used for preventive therapy (Larsen, 1992). Beta2-agonists' primary advantage is their rapid onset of effect in the relief of acute bronchospasm (Stempel and Szefer, 1992). However, prolonged use of beta2-agonists has been associated with diminished control of asthma, such that the recommended dosage is not to exceed three to four administrations per day. Some asthma experts discourage the routine use of beta2-agonists because of evidence of worsening pulmonary functions when patients are maintained on bronchodilators without anti-inflammatory medications (O'Brien, 1994; Larsen, 1992). There appears to be some consensus in the medical community that regular use of beta2-agonists (i.e., 4 times/day) should be discouraged in favor of anti-inflammatory treatment (Executive Committee of the American Academy of Allergy and Immunology, 1993).

Rees and Price (1995) argue that whenever possible asthma treatment should be given to children by inhalation, and that the most common reasons for failure of

inhaled treatment are inappropriate selection or incorrect use of the inhaler. The choice of inhaler will depend on the child's age and on the family's preference for a particular device.

When a drug has to be taken regularly there are advantages if it can be taken by mouth and only twice a day. Slow release theophyllines in doses titrated to give blood concentrations of 10-20 mg/l will control asthma in about 60% of children with frequent symptoms but they are relatively ineffective in preventing the wheezing which accompanies viral upper respiratory tract infections. The variable clearance rate of theophylline in children means that it is difficult to predict the dose of the drug that will give therapeutic blood concentrations in an individual child. Side effects (notably gastrointestinal upsets and behaviour disturbances) are common particularly in preschool children. Also because of its side effects the use of theophyllines has been restricted to children whose asthma is uncontrolled despite treatment with inhaled steroids (Rees and Price 1995). Theophylline should not be used in patients with mild asthma but can be used with inhaled beta<sub>2</sub>-agonists in patients with moderate asthma and with beta<sub>2</sub>-agonists and corticosteroids in those with severe asthma (Damberg & Kamberg 1997).

Leukotrienes are key inflammatory mediators in asthma. Over the last 5 years, several antileukotrienes, including three receptor antagonists (montelukast, pranlukast and zafirlukast) and one 5-lipoxygenase inhibitor (zileuton), have been marketed and, to date, this class of drugs is being used widely. Still, their definite place in the asthma treatment algorithm is not yet established. These novel drugs have not yet all been thoroughly evaluated, but they have all been shown to possess anti-inflammatory properties and to be effective in chronic asthma treatment. Montelukast is the antileukotriene most extensively evaluated in children and zafirlukast has recently been approved for use in children in the USA, although not yet in Europe. Therapeutic regimes are quite variable depending on the drug, but all of the antileukotrienes marketed to date are taken orally; hence, compliance is usually greater than that with inhaled medication. Response to antileukotrienes appears to depend on the individual patients' characteristics, in particular on genetic polymorphisms related to leukotriene metabolism. All drugs of this class are well tolerated and only in the case of zileuton is there potential for hepatic adverse effects (Garcia-Marcos and Schuster 2001).

#### **4.1.2 Allergic rhinitis**

Allergic rhinitis affects up to 20 per cent of the paediatric population and occurs in children of all ages. Treatment may involve antigen avoidance programs and immunotherapy. Pharmacotherapy with antihistamines, sympathomimetics and, in severe cases, corticosteroids, is most frequently used. Issues of concern in the treatment of allergic rhinitis can be found in the area of side effects and adverse drug reactions.

Pharmacologic options include systemic decongestants, which are associated with irritability and insomnia, particularly in children. Antihistamines are widely used; however, first-generation antihistamines are known to cause dry mouth and sedation. Oral corticosteroids are very effective but can have unwanted systemic effects. Over the past decade, intranasal corticosteroids have been shown to be the most effective form of pharmacologic treatment for allergic rhinitis. Data support the use of intranasal corticosteroids as first-line therapy over oral antihistamines; nonetheless, some clinicians have been reluctant to prescribe these agents, particularly for children, because of concerns for systemic effects. Overall, the newer corticosteroids, including mometasone furoate (MF), beclomethasone dipropionate, and budesonide have an improved risk- benefit ratio compared with older corticosteroids and are now considered the drug of choice for paediatric allergic rhinitis. A good deal of evidence exists that confirms the lack of systemic effects from intranasal corticosteroids. However, reports of decreased bone growth in children receiving intranasal budesonide short-term and beclomethasone dipropionate long-term have heightened concerns that some of these drugs may have systemic effects. A new intranasal corticosteroid, MF nasal spray, has been studied in children 3 to 12 years of age and has been shown to be effective. Intranasal MF is available with once-daily dosing, which has the potential to decrease systemic side effects (Scadding 2001).

Intranasal corticosteroids are used widely for the treatment of allergic rhinitis because they are effective and well tolerated. But comparable to the concerns raised by the use of these agents in asthma, their potential to suppress growth of paediatric subjects with allergic rhinitis continues to be a concern, particularly in light of reports of growth suppression after treatment with intranasal beclomethasone dipropionate or intranasal budesonide (see also the article by Skoner, Szeffler, et al. 2000).

## 4.2 Infectious disease

Categories (including total number of records found):

- Infectious disease general (6)
- Otitis media (47)
- Respiratory Syncytial Virus RSV (8)
- Urinary Tract Infection (5)
- Respiratory Infections: sinusitis (8) and bronchitis (4)

Subcategory → Issues ↓	General	Otitis Media	Respiratory Syncytial Virus RSV	Urinary Tract Infection	Sinusitis	Bronchitis
General reviews	-	11	-	2	2	1
Dose	-	-	-	-	-	-
Pharmacokinetics and dynamics	-	1	-	-	-	-
Mode / frequency of administration	-	-	-	-	-	-
Side effects & adverse drug reactions	-	8	-	-	-	-
Interaction other medication	-	-	-	-	-	-
Compliance	-	2	-	-	-	-
Specific drug therapy	-	20	4	1	5	3
Other	6	5	4	2	1	-
TOTAL NUMBER	6	47	8	5	8	4

### Methodology

We have not been able to find reviews about infectious diseases in general.

Therefore, we have focused on reviews about a number of frequently occurring infectious diseases. Even then, there are hardly any systematic reviews.

Electronic searches did identify a large number of published clinical trials. Articles

about the (over) use and (over) prescription of antibiotics for infectious disease were represented very well.

An exception concerns otitis media, in which a relatively large number of general reviews was found. In the Cochrane databases 3 reviews were found on otitis media, although mostly in relation to the use of antibiotics. Medline generated many older but still useful reviews on the disorder.

Also the Merck Manual (2000) and the paediatric textbook by Oski (1994) represent the disorder very well. Furthermore, Hilborne & Damberg (1997) gave a detailed description of diagnosis and treatment of otitis media in Quality of care for children and adults: a review of selected clinical conditions and quality indications.

General Cochrane searches resulted in much data on antibiotics (resistance) and on vaccines and immunization. One review was found on the use of immunoglobuline in RSV.

During the Medline search many articles were found on HIV prevention in children (and vertical transmission) and also much on acute otitis media and streptococcus infection.

BMJ returned one useful general review on urinary tract infection. Other articles on this condition were outdated.

#### *Highlights and controversies*

The most common issue is the (over) use of antibiotics in childhood infections and the increasing prevalence of antibiotic-resistant bacteria. Manning and Bell (2000) demonstrate how antimicrobial agents are often used inappropriately to treat common respiratory illnesses in children. The authors discuss the judicious use of antimicrobials in the common cold, otitis media, acute sinusitis, pharyngitis, and bronchitis (Manning and Bell 2000).

Also Werk and Bauchner (1998) mention that recently there has been concern about the overuse of antibiotics and increasing bacterial resistance, particularly *Streptococcus pneumoniae*, to these agents. Dosage and duration of therapy, cost, taste, and adverse effects play important roles in determining success or failure of antimicrobial medications in paediatric patients. Use of potential alternatives and adjuncts to antimicrobial treatment, such as vaccination, control of environmental risk factors, surgical techniques and alternative medical therapies may also be employed, and the practitioner must ascertain if their paediatric patients are being treated by any of these methods (Werk and Bauchner 1998). A study by Watson et al (1999) revealed that physicians recognize the problem of antibiotic resistance, but that their reported practices are not in line with recently published recommendations for most paediatric URIs. The actual prescribing practices of paediatricians are often considerably different from their close colleagues and patient beliefs are correlated with their own physician's practices (Watson; Dowell; Jayaraman; Keyserling; Kolczak, and Schwartz 1999).

#### 4.2.1 Otitis media

Otitis media is inflammation in the middle ear. Second to respiratory tract infections, otitis media is the most common childhood disease. Williams (in Hoekelman et al., 1992) reports that approximately 75 percent of children will develop at least one episode of otitis media before the age of 10. In the Netherlands, it is estimated that four out of five children have some manifestation of otitis media before the age of four (kinderziekenhuis.nl). Furthermore, approximately 25 percent of all prescriptions for children under age 10 are for oral antibiotics to treat otitis media (Bluestone, 1986). Berman (1995) notes that inappropriate antibiotic treatment of otitis media facilitates multidrug-resistant strains of bacterial pathogens.

Subcategories of otitis media include acute otitis media, otitis media with effusion, recurrent acute otitis media, and chronic suppurative otitis media. Acute otitis media presents with systemic and local signs and has a rapid onset. The persistence of an effusion beyond three months without signs of infection defines otitis media with effusion, whereas chronic suppurative otitis media is characterised by continuing inflammation in the middle ear giving rise to otorrhoea and a perforated tympanic membrane (O'Neill 1999).

In this section we will focus on otitis media with effusion (OME), which represents 25 to 35 percent of all otitis media cases, and on acute otitis media (AOM).

##### *Otitis media with effusion (OME)*

Suggestions made for the treatment of OME are observation, antibiotic drug treatment, and surgery (tubes in the ears). We will focus here on the antimicrobial treatment.

According to Stool et al (1994, in Hilborne & Damberg 1997), the choice of antibiotics is the same as those recommended for acute otitis media given that similar organisms are isolated from both disease processes. Recommended antibiotics include, among others:

- 1) Amoxicillin (Pukander et al., 1993; Mandel et al., 1991)
- 2) Amoxicillin-clavulanate (McCarty et al., 1993);
- 3) Cefaclor (Mandel et al., 1991);
- 4) Cefuroxime axetil (McLinn et al., 1994);
- 5) Cefixime (Asmar et al., 1994);
- 6) Erythromycin-sulfisoxazole (Mandel et al., 1991);
- 7) Trimethoprim-sulfamethoxazole (Daly et al., 1991); and
- 8) Clarithromycin (Pukander et al., 1993; Mandel et al., 1991).

When considering treatment options for patients with uncomplicated otitis media with effusion, antihistamines, decongestants, and steroid therapy are contraindicated because they have not been shown to offer benefit, particularly given their associated risks such as central nervous system depression and steroid dependence (Estelle and Simons, 1994). The AHCPR clinical guideline also recommends against adenoidectomy and/or tonsillectomy for the treatment of otitis media with effusion (Stool et al., 1994).

The antibiotic treatment of otitis media with effusion remains controversial because most cases of otitis media resolve without any intervention within 3 months (Zielhuis et al., 1990; Stool et al., 1994). Furthermore, there is a lack of consensus in the literature with respect to the efficacy of antibiotics for otitis media with effusion (Mandel et al., 1987; Cantekin et al., 1991). Most studies



conclude that antibiotics have a small but significantly positive effect on the resolution of otitis media with effusion.

Williams et al. (1993) completed a meta-analysis of the literature and demonstrated that antibiotics provided benefit in the short-term treatment of otitis media with effusion (relative difference = 0.16; 95 percent confidence interval = 0.03 to 0.29). However, long-term benefit was not found when comparing the use of antibiotics to placebo (relative difference = 0.06; confidence interval = -0.03 to 0.14). Rosenfeld and Post (1992), also by meta-analysis, found that antibiotics favor more rapid resolution of serous otitis media and recommend their use in otitis media with effusion patients. AHCPR's meta-analysis showed a 14 percent increase in the probability that otitis would resolve when antibiotic therapy was given versus no treatment (Stool et al., 1994 in Hilborne & Damberg 1997).

#### *Acute otitis media*

Besides otitis media with effusion, acute otitis media is a common condition with a high morbidity and low mortality. In the United Kingdom about 30% of children aged under 3 years visit their general practitioner with acute otitis media each year, and 97% receive antimicrobial treatment. AOM is most frequently treated with antibiotics. This diagnosis, in fact, accounts for 42% of all antibiotics prescribed for children (Kligman 1999).

About 1 in 10 children will have an episode of acute otitis media by 3 months of age. Acute otitis media is the most common reason for outpatient antimicrobial treatment in the United States accounting for more than 30 million outpatient visits annually and with costs exceeding \$1 billion (Kligman 1999). The incidence of AOM seems to be on the rise with rates more than doubling between 1975 and 1990 (Dowell, 1998). One hypothesis for the increase is the higher prevalence of childhood allergies as well as the increasing number of children in daycare (Froom, Culpepper, et al. 1997).

In about 80% of children the condition resolves without antibiotic treatment in about three days. Complications are rare but include hearing loss, mastoiditis, meningitis, and recurrent attacks. At least two meta-analyses have found a small benefit from the use of antibiotics to treat AOM (Del Mar 1997; Rosenfeld 1994). Yet since most cases of AOM resolve spontaneously, antibiotics may not be indicated for all cases of AOM. Clinicians commonly recommend decongestants, antihistamines, or some combination for patients with AOM, presumably to target symptom relief or possibly to promote earlier resolution of the middle ear effusion. But according to some, the evidence to support this practice is unclear (Flynn; Griffin, and Tudiver 2001).

Except in the Netherlands, antimicrobials are standard treatment for acute otitis media in most developed countries. Although type and duration vary between countries, generally ampicillin, amoxycillin, or co-amoxiclav (amoxycillin-clavulanate) are preferred, with co-trimoxazole a low cost alternative. In the Netherlands, treatment of symptoms without antimicrobials has been adopted as routine initial treatment for otitis media, and according to the Dutch NHG standards, paracetamol is the first choice of pharmacotherapy in 90% of the cases (NHG 2001). This policy is associated with decreased emergence of resistance among organisms commonly found in otitis media. This approach is also being adopted in Iceland (Froom, Culpepper, et al. 1997).

In a Cochrane review to determine the efficacy of decongestant and antihistamine therapy in children Flynn Griffin, and Tudiver (2001) conclude that given lack of

benefit and increased risk of side effects, data do not support the use of decongestant, antihistamine, or combined DC/AH treatment in children with AOM. Also O'Neill (1999) did a detailed study on acute otitis media using the Cochrane Library, Medline, and Embase. Regarding the treatment of the disorder, the author found limited evidence from one RCT that non-steroidal anti-inflammatory drugs are more effective than placebo in relieving pain in children with acute otitis media. Evidence on the effectiveness of antibiotics was conflicting, and no clear evidence favouring a particular antibiotic for acute otitis media was found. Furthermore, one systematic review of RCTs has found greater immediate benefit but no difference in long term outcome with short (5 days) rather than longer courses of antibiotics. Finally, one systematic review of RCTs has found that long term antibiotic prophylaxis has a modest effect in preventing recurrences of acute otitis media, but the questions of which antibiotic to use, for how long, and how many episodes of acute otitis media justify treatment have not yet been adequately evaluated. O'Neill (1999) comes up with the following overview of treatments for acute otitis media:

- Likely to be beneficial: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- Trade off between benefits and harms: Antibiotics
- Unknown effectiveness: Paracetamol

For preventing recurrent otitis media long-term antibiotic prophylaxis is likely to be beneficial.

Similar results were found in other studies with the aim to determine the effect of antibiotic treatment for acute otitis media in children (Del Mar; Glasziou, and Hayem 1997) (Aronovitz 2000).

As pointed out by many other authors, acute otitis media has become increasingly difficult to treat in the 1990s, due to drug resistance (see among others: Dagan 2000). A series of recent studies show clearly that the increased resistance among the main AOM pathogens (namely *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*) is associated with a dramatic decrease in bacteriologic response to antibiotic treatment, which in turn has an impact on clinical response. Thus, the individual patient is affected by the increasing antibiotic resistance. According to Dagan (2000), the challenge in the next decade is to prevent AOM rather than to treat it. Efforts to prevent AOM include improved environmental factors, immunisation with bacterial and viral vaccines and some creative measures such as prevention of colonisation and attachment to epithelium of AOM pathogens (Dagan 2000).

#### **4.2.2 Respiratory syncytial virus (RSV)**

Respiratory syncytial virus (RSV) is an important respiratory pathogen in young children, causing bronchiolitis and pneumonia. Mild and inapparent infections are quite frequent and resolve without special attention. Severe disease in infants and children requires hospitalisation and close observation to ensure adequate respiration. In some studies of infants with bronchiolitis or pneumonia caused by RSV, ribavirin (an antiviral drug) reduced viral shedding and accelerated recovery in those with severe disease; other studies have not shown such improvement. Ribavirin is the only antiviral therapy available against RSV. But use of ribavirin is

controversial because of questions regarding its effectiveness (Wald 1994; Turner 1994), concerns regarding occupational exposure (Decker 1992) and its very high cost (Randolph and Wang 1996). Besides treatment, a vaccine to prevent the disease (Synagis) has been developed and tested and is currently being used in selected paediatric patient populations (Collins; Whitehead; Bukreyev; Fearn; Teng; Juhasz; Chanock, and Murphy 1999).

#### **4.2.3 Urinary Tract Infection (UTI)**

Urinary Tract Infection (UTI) ranks second only to the upper respiratory tract as a source of morbidity from bacterial infection in children (Roth and Gonzales in Oski et al., 1994).

Drug treatment aims to preserve renal parenchymal function and to minimize acute morbidity. After the newborn period, children can be treated with oral antibiotics unless they have high fever, have prominent signs of toxicity, or are vomiting, in which case parenteral treatment is indicated. The initial antibiotic of choice is ampicillin, amoxicillin, sulfisoxazole, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), or a cephalosporin.

Larcombe (1999) conducted a large review of the effects of treatment for UTI in children and of preventive interventions and concluded that treating symptomatic acute urinary tract infection in children with an antibiotic is accepted clinical practice and trials would be considered unethical. One systematic review of randomised controlled trials (RCTs) has found that antibiotic treatment for seven days or longer is more effective than shorter courses; two small RCTs found that prophylactic antibiotics prevented recurrent urinary tract infection in children, particularly during the period of prophylaxis. The long-term benefits of prophylaxis have not been adequately evaluated, even for children with vesicoureteric reflux. The optimum duration of treatment is unknown.

Interventions for urinary tract infections in childhood according to the authors are as follows:

- Beneficial: Seven to 10 days of antibiotics (better than shorter courses)
- Likely to be beneficial: Immediate empirical antibiotic treatment  
Prophylactic antibiotics after first or subsequent urinary tract infection  
Diagnostic imaging in children at high risk of morbidity after first urinary tract infection
- Unknown effectiveness: Routine diagnostic imaging in all children with first infection
- Unlikely to be beneficial: Surgical correction of moderate vesicoureteric reflux (similar benefits to medical management), surgical correction of minor functional anomalies
- Likely to be ineffective or harmful: Delaying treatment while awaiting results of microscopy or culture, surgical correction of mild vesicoureteric reflux

#### **4.2.4 Respiratory tract infections**

Respiratory tract infections account for more than 10 percent of all office visits to the primary care physician (Perlman and Ginn, 1990), with bronchitis and sinusitis addressed most commonly in the literature.

*Acute bronchitis* is an inflammatory disorder of the tracheobronchial tree that results in acute cough without signs of pneumonia (Billas, 1990). The use of

antibiotics for acute bronchitis remains controversial. As pointed out in a recent BMJ editorial: "Acute bronchitis is one of the commonest medical problems managed by health services, and one of the important clinical questions is whether antibiotics do any good." (Arroll and Kenealy 2001). Most authorities agree that treatment with antibiotics in patients who are otherwise healthy and free of systemic symptoms is not useful (Barker et al., 1991; Billas, 1990). Orr et al. (1993) conducted a review of all randomized placebo-controlled trials of antibiotics for acute bronchitis published in the English language 1980 -1992. Four studies showed no significant benefit of using antibiotics, while two studies (one using erythromycin and the other using trimethoprim sulfa) did show benefit in decrease of subjective symptoms (Eve Kerr in Kerr & Schuster 1997).

*Acute sinusitis* is caused by streptococci, pneumococci, *Haemophilus influenzae*, or staphylococci and is usually precipitated by an acute viral respiratory tract infection. Chronic sinusitis may be exacerbated by a gram-negative rod or anaerobic microorganisms. In a minority of cases, chronic maxillary sinusitis is secondary to dental infection.

Treatment is based on controlling infection and reducing tissue edema. Ten to fourteen days of antibiotics should be instituted for treatment of acute sinusitis; if full recovery has not occurred, antibiotics may be continued for another week (Wald in Oski, 1994). The use of oral or topical decongestants in children has not been adequately studied and is not generally recommended (Wald in Oski, 1994). Antihistamines, because of their drying action on the nasal mucosa, have no role in the treatment of most patients with acute sinusitis, except when patients also manifest symptoms of allergic rhinitis (thin, watery rhinorrhea, and sneezing) (Stafford, 1992 in Kerr & Schuster 1997).

*Chronic sinusitis* is common among children with asthma or allergic rhinitis and is sometimes missed (Simons in Oski, 1994). First-line therapy for chronic sinusitis is amoxicillin or trimethoprim-sulfamethoxazole three times daily for 21 to 28 days (Simons in Oski, 1994). Amoxicillin/clavulanate or a second- or third-generation cephalosporin is recommended if  $\beta$ -lactamase-producing *H. influenzae* or *M. catarrhalis* is suspected (Simons in Oski, 1994). Other medications that may be used include topical oral decongestants, nasal steroids, and antihistamines for patients with an allergic component.

Surgical treatment is reserved for cases when medical therapy fails. Currently, endoscopic surgery is the method of choice but it should be noted that no randomized controlled trials or case-controlled studies for endoscopic surgery have been performed (Eve Kerr in: Kerr & Schuster 1997).

Here, again, the most controversial issue is in the use of antibiotic therapy, also in relation to compliance. Studies suggest that shortened courses of treatment may be as, or more, effective than conventional regimens of longer duration. But also newer antibiotics have become available and are being tested for their effectiveness. Thus a major question in managing acute sinusitis is not only whether antibiotics should be used, but if so, which drugs should be chosen. In a comprehensive meta-analysis De Ferranti, Ioannidis, et al. (1998) evaluated evidence from randomised controlled trials comparing, firstly, antibiotics against placebo and, secondly, amoxycillin and folate inhibitors against newer, more expensive antibiotics. They found that antibiotics were significantly more efficacious than placebo in achieving cure of clinical symptoms, but over two thirds of placebo patients showed spontaneous resolution or improvement of symptoms. Furthermore, amoxycillin and folate inhibitors had overall similar efficacy compared with newer antibiotics. The authors conclude that the current

evidence does not justify the use of expensive, broad-spectrum antibiotics in the community for treating uncomplicated acute sinusitis (de Ferranti, Ioannidis, et al. 1998).

### 4.3 Endocrinology and metabolic disorders

Categories (including total number of records found):

- Endocrinology and metabolic general (-)
- Diabetes mellitus type 1 + 2 (14)
- Growth Hormone Deficiency (18)
- Congenital adrenal hyperplasia (CAH) (7)
- Hypothyroidism (9)

Subcategory → Issues ↓	General endocrinology and metabolic	Diabetes Mellitus Type 1 + 2	Growth Hormone Deficiency	Congenital adrenal hyperplasia (CAH)	Hypo thyroidism
General reviews	-	5	4	2	5
Dose	-	1	1	1	2
Pharmacokinetic s and dynamics	-	1	-	-	-
Mode / frequency of administration	-	2	-	2	-
Side effects & adverse drug reactions	-	-	-	1	-
Interaction other medication	-	1	-	-	-
Compliance	-	-	1	-	-
Specific drug therapy	-	2	5	1	-
Other	-	2	7	-	2
<b>TOTAL NUMBER</b>	-	14	18	7	9

#### Methodology

Cochrane searches mainly resulted in articles on growth hormone (including the effects on adults).

In the Medline search 'metabolic' as search terms resulted in many records on pharmacokinetic issues, but not in the desired general reviews. Quite a lot of articles were found on (recombinant) growth hormone and also several articles on

the side effects of certain drugs, in particular psychoactive drugs (such as tricyclic antidepressants and antipsychotic phenothiazines), on the thyroid. Other sources were more useful, such as 'Quality of care for children and adults: a review of selected clinical conditions and quality indications' on diabetes. The Oski Paediatric Manual and Merck Manual were detailed in their descriptions of Diabetes, Short stature (GH deficiency), CAH and hypothyroidism.

No systematic reviews or meta-analysis about endocrinology have been published. The specific diseases studied in more detail are Diabetes Mellitus type 1 + 2, Growth Hormone (GH) Deficiency, Congenital adrenal hyperplasia (CAH) and Hypothyroidism.

#### **4.3.1 Diabetes Mellitus Type 1 and type 2**

There are two types of Diabetes Mellitus: Insulin-dependent Diabetes Mellitus (IDDM) (Type 1) and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) (Type 2). IDDM is the most common endocrinological disease in children and adolescents (Herwig 1997). Although it may occur at any age, IDDM most commonly develops in childhood or adolescence and is the predominant type of DM diagnosed before age 30.

In Type I diabetes (IDDM), emphasis is placed on avoidance of diabetic ketoacidosis and tight control of blood sugar levels through the judicious use of insulin (Asch 1997).

Type 1 therapy consists of ketoacidotic compensation (when necessary), initial insulin dose adjustment, an organised education programme, and conventional insulin treatment with a mixture of normal and long-acting human insulins. Older children and adolescents (from age 12, or better, from age 14) are mostly treated with intensive conventional insulin therapy (ICT). The necessary long-term care of children and adolescents with diabetes should be carried out by a paediatric diabetic team (Herwig 1997).

Although insulin treatment is essential for type I diabetics, the literature contains varied recommendations as to the optimal timing and content of insulin injections (Gregerman, 1991, in Barker et al., 1991; Knatterud, 1978); no one regimen has emerged as superior. It has been suggested that, for children and adolescents, two injections per day of short- and intermediate-acting insulin are generally necessary to achieve reasonable control (Plotkin in Oski, 1994).

Type II DM is most commonly diagnosed in patients over 30 year, but it also occurs in children and adolescents. Type II DM is commonly associated with obesity, especially of the upper body (visceral/abdominal), and often presents after a period of weight gain. Some cases of type II DM occur in young, nonobese adolescents with an autosomal dominant inheritance (Merck Manual 2000).

Type 2 treatment differs in many aspects from type 1 DM. Diet to achieve weight reduction is most important in overweight patients with type II DM. If improvement in hyperglycemia is not achieved by diet, trial with an oral drug can be started. Oral antidiabetic drugs are used for type II DM but not for type I DM because they cannot prevent symptomatic hyperglycemia or DKA in such patients. Oral hypoglycemic drugs are the sulfonylureas. Oral antihyperglycemic drugs are the biguanides, the -glucosidase inhibitors, and the insulin sensitizers (thiazolidinediones) (Merck Manual, 2000).

One of the issues in this respect is that there are no studies of the efficacy or compliance with treatment for type 2 DM in adolescents. Treatment is currently based on the clinical experience with adults and controlled clinical trials in children are essential (Silverstein and Rosenbloom 2000).

Type I diabetes is the most common endocrinological disease in children and adolescents, but several authors have published their concern about the rate in which type 2 diabetes in children is increasing (see among others: American Diabetes Association 2000; Fagot-Campagna 2000; Fagot-Campagna; Narayan, and Imperatore 2001).

Type 2 diabetes mellitus in children is an emotionally charged issue and an emerging public health problem (Fagot-Campagna; Narayan, and Imperatore 2001). Even though far less frequently diagnosed than type 1, type 2 diabetes is being reported in children from the United States, Canada, Japan, Hong Kong, Australia, New Zealand, Libya, and Bangladesh (Fagot-Campagna 2000). A sizeable proportion of patients have hypertension, hypertriglyceridemia, albuminuria, sleep apnoea, and depression, and these factors may worsen over time. However, treatment protocols vary considerably, and several of the drugs used for glycaemic, blood pressure, and lipid control are not approved for use in children.

As became evident from several studies, there is a knowledge gap in a number of aspects of diabetes type 2 in children: disease classification, magnitude and trends, causes, treatment efficacy and safety, quality of care, and behavioural and environmental factors. Fagot-Campagna, Narayan, et al. (2001) summarised several issues that need to be solved. Among others that adult studies have shown efficacious interventions for type 2 diabetes, but their safety and efficacy in children is not known. Also needed are well coordinated, multicentre trials testing the feasibility of multiple risk factor reduction in children and its benefits for practical health outcomes, such as the early stages of vascular disease. Furthermore, despite efficacious treatments, the quality of care for adults with type 2 diabetes remains suboptimal and this situation is likely to be worse for children and adolescents because this is a new problem for clinicians; adolescents may be particularly reluctant to make behavioural changes, manage their disease, and accept follow up; and access to health care may be inadequate. Carefully conducted studies of quality of care and of potential interventions among children are needed (Fagot-Campagna, Narayan, et al. 2001).

#### **4.3.2 Growth Hormone (GH) Deficiency**

Problems related to normal or abnormal growth are common in paediatric practice. Short stature can be defined as height more than two standard deviations below the mean and tall stature as height more than 2 standard deviations above the mean (Plotnick in Oski, 1994).

The diagnosis of GH deficiency is usually confirmed by measuring GH in response to pharmacologic stimuli, such as arginine, levodopa, or clonidine, in those children with low levels of IGF-I and IGFBP-3. Provocative testing is necessary, because normal basal GH levels, except after the onset of sleep, are usually low or undetectable and thus useless as indicators of GH deficiency. However, provocative testing is nonphysiologic, subject to laboratory error, and poorly reproducible, and interpretation of the data relies on arbitrary definitions of "normal" that vary by age and sex.



It is controversial whether short children with clinical features of GH deficiency but with normal GH secretion and normal IGF-I levels should be treated with GH. Many experts recommend a trial of GH therapy for 6 to 12 mo for these children, continuing GH only if there is a doubling of or an increase of 3 cm/yr over the pretreatment height velocity. Others object to this approach, because it is expensive, is experimental, medicalises an otherwise healthy child, and raises ethical and psychosocial concerns that feed into the bias of 'heightism'.<sup>18</sup>

Adverse effects of GH therapy are few, but include pseudotumor cerebri (idiopathic intracranial hypertension), slipped capital femoral epiphysis, and transient mild peripheral edema.

Besides short stature due to hypopituitarism there are other known causes of the condition. Short stature may result from chronic renal insufficiency. In these children, GH therapy, in addition to good nutrition and metabolic control, produces a sustained improvement in height. No deleterious effects on renal function from GH have been noted; GH has been shown to be beneficial before renal transplantation and in children receiving dialysis. It is unclear whether GH can oppose the growth-inhibiting effects of exogenous glucocorticoids after renal transplantation.

Short stature may also be due to Turner syndrome, a genetic disorder occurring in phenotypic females characterised by the loss of all or part of an X chromosome in all or some body tissues. Short stature is a universal finding. Rarely, girls with short stature and gonadal dysgenesis have no other stigmas characteristic of Turner syndrome. Thus, karyotypic evaluation should be included when assessing a short girl with no obvious cause of short stature.

Other conditions that may cause short stature are non-GH-deficient short stature (normal-variant short stature), constitutional delay of puberty, intrauterine growth retardation, other chromosomal and genetic disorders (eg, Down syndrome, Prader-Willi syndrome, Noonan syndrome), other skeletal dysplasias, hypophosphatemic rickets, and glucocorticoid-induced growth failure. GH therapy remains experimental in these cases (Merck Manual 2000).

The use of growth hormone (GH) is controversial. Since 1985 molecular biology techniques have made possible the synthetic synthesis of pure human growth hormone in potentially unlimited amounts. With this increased availability, its use in patients other than children with growth hormone deficiency has been associated with clinical and ethical questions (American Academy of Pediatrics Committee on Drugs and Committee on Bioethics 1997).

According to the guidelines by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (1995), the only conditions in which GH therapy appears to be safe and effective in increasing adult height are GH deficiency and Turner syndrome. Therapy with GH also increases the growth velocity of children with chronic renal insufficiency and may increase adult height, but no long-term data are available. Encouraging short-term results have been reported in patients with a few other conditions, such as glucocorticoid-induced growth failure, renal transplantation, and Prader-Willi syndrome, but the data are limited and no long-term studies have been reported. In many other conditions

---

<sup>18</sup> As a treatment biosynthetic GH, prepared by recombinant-DNA technology, is indicated for all children with short stature who have documented GH deficiency. Dosing is usually from 0.03 to 0.05 mg/kg/day sc. With therapy, height velocity often increases to 10 to 12 cm/yr in the first year, and, although it increases more slowly thereafter, remains above pretreatment rates. Therapy is continued until an acceptable height is reached or growth rate falls below 2.5 cm/yr.

the data are either inconclusive or discouraging. For children in these latter groups, GH therapy should be considered investigational and undertaken only as part of ethically sound, controlled clinical trials. Knowledge concerning the conditions in which GH is safe and effective is a prerequisite to making rational decisions concerning its use. However, in deciding whether therapy is warranted in an individual child, one must consider other important factors. The age and emotional maturity of the child, the family structure and dynamics, and even financial considerations may, in some cases, outweigh the presence of a GH-responsive condition. Likewise, the child's and the family's views about "short" stature and the likely benefits of therapy must be considered. Ultimately, a decision concerning the appropriateness of GH therapy must be individualised and based on a realistic assessment of its impact on the quality of life of the child and future adult (Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society 1995).

Also of relevance is a study by Coste et al (1997). Few data are available on the long-term results of growth hormone treatment in children and this study demonstrates that growth hormone treatment did not restore the genetic growth potential and thus should not be considered as a replacement treatment (Coste; Letrait; Carel; Tresca; Chatelain; Rochiccioli; Chaussain, and Job 1997). According to Brook (1997), the study by Coste et al (1997) is important because it points out that "the treatment of short normal patients in the mistaken belief that treatment could improve final height is a cruel illusion and an expensive mistake." (Brook 1997).

Many paediatric endocrinologists consider GH treatment appropriate for selected short non-GHD children, going beyond the Food and Drug Administration-approved indications for GH. Furthermore, decisions to recommend GH for a non-GHD child rest on a combination of medical, social, and perceptual factors; variations in treatment patterns stem from variations in these influences. Future GH use will likely be determined not only by the results of controlled trials, but also by family preferences, producer pricing, and physician perceptions of the value of height and GH therapy (Cuttler; Silvers; Singh; Marrero; Finkelstein; Tannin, and Neuhauser 1996).

#### **4.3.3 Congenital adrenal hyperplasia (CAH)**

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) refers to a group of genetic disorders with defects in the synthesis of cortisol (Collett-Solberg 2001).

The most common deficiency is 21-Hydroxylase deficiency, which causes 90% of all cases of CAH. The incidence ranges from 1/10,000 to 1/15,000 live births. Treatment of 21-hydroxylase deficiency is with glucocorticoid replacement (hydrocortisone, cortisone acetate or prednisone) and, when necessary, by restoration of normal sodium and potassium homeostasis with mineralocorticoid replacement. Administration of oral hydrocortisone (15 to 25 mg/m<sup>2</sup>/day in 3 divided doses) or prednisone (3 to 4 mg/m<sup>2</sup>/day in 2 divided doses) is adjusted to keep adrenal androgen precursors within the age-appropriate range.

Close monitoring during therapy is critical. Overtreatment with glucocorticoid results in iatrogenic Cushing's disease, which manifests in childhood as obesity, subnormal growth, and bone age delay. Undertreatment with glucocorticoid results in failure to suppress ACTH with consequent hyperandrogenism, manifesting in childhood as virilization and supranormal growth velocity, and eventually as premature termination of growth and ultimate short stature.

Compliance with the treatment must be ensured, growth closely monitored, and bone age readings obtained yearly. Affected female infants may require surgical reconstruction with reduction clitoroplasty and construction of a vaginal opening. Often, further surgery is required in adulthood, but with appropriate care and attention to psychosexual issues, a normal sex life and fertility may be expected.

Although methods for the diagnosis of CAH have not changed over the past few years, new therapeutic approaches are changing the management of CAH. In particular, new drugs and new drug combinations are being tested (Collett-Solberg 2001). But comparable to other metabolic disorders, some drug treatments are controversial.

In clinical practice, height velocity and rate of bone maturation during each follow-up interval are among the parameters used to modify glucocorticoid treatment in children with 21-hydroxylase deficiency. There is controversy on the relative importance of treatment and disease variables for short-term growth and final height.

Hauffa et al (Hauffa; Winter, and Stolecke 1997) conclude that the proportion of the short-term height velocity SDS that can be explained by the tested treatment and disease variables is low ( $< \text{ or } = 9.8\%$ ). Conclusions drawn from observed changes in height velocity during single short follow-up intervals on treatment modalities must therefore be viewed with caution. In the long run, however, use of daily hydrocortisone doses  $> 25 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  and of synthetic glucocorticoids started early in the course of the disease does not only lead to a transient deceleration of height velocity in growing children with 21-hydroxylase deficiency, but carries a definite risk for decreased final height (Hauffa; Winter, and Stolecke 1997).

Another major complication of glucocorticoid treatment is bone loss. 21-Hydroxylase deficiency is the most frequent inborn error of steroidogenesis, leading to congenital adrenal hyperplasia (CAH): synthesis of cortisol is impaired and replacement therapy is therefore mandatory.

Mora et al (1996) studied the bone mineral density in a group of patients with congenital adrenal hyperplasia on long-term glucocorticoid replacement therapy but their data show that, despite long-term treatment with glucocorticoids, CAH patients have bone density values comparable with controls (Mora; Saggion; Russo; Weber; Bellini; Prinster, and Chiumello 1996).

#### **4.3.4 Hypothyroidism**

During the search much was found on hypothyroidism during pregnancy and in newborns and adults, and also on hyperthyroidism (which is more rare), which are both beyond the scope of this paper. Still, hypothyroidism seems to be a disease that has been studied relatively well, and a couple of reviews were found on (congenital) hypothyroidism.

Both the Merck Manual and the Paediatric Manual by Oski (1994) give detailed diagnosis and treatment information on the disorder.

Hormones produced by the thyroid gland are essential for normal growth, maturation, and regulation of all organ systems. In hypothyroidism, the thyroid gland fails to secrete adequate amounts of thyroid hormone. As a consequence there is a slowing of all body processes. Hypothyroidism occurs in 2% of women and 0.2% of men. The incidence increases with age; among people older than 60

years of age, 6% of women and 2.5% of men have abnormal thyroid function test values indicative of the condition (Ashworth 1996).

In infants and children, the signs and symptoms are different from those in adults. Untreated or unrecognised hypothyroidism in infancy has grave consequences on the development of the CNS, with moderate to severe developmental delay, and in childhood jeopardises somatic growth.

Neonatal or congenital hypothyroidism occurs in about 1/4000 live births. The most frequent cause is congenital absence of the thyroid gland (athyrosis), which requires lifelong therapy. Treatment with L-thyroxine must be started immediately and closely monitored. An appropriate starting dose is 10 to 15 µg/kg/day po (which is intended to rapidly normalize the serum T<sub>4</sub>), adjusted thereafter to maintain the serum T<sub>4</sub> concentration between 10 and 15 µg/dL (129 and 193 nmol/L) during infancy. After 1 year of age, the usual dose is 4 to 6 µg/kg/day. Caution must be taken not to overtreat and produce iatrogenic hyperthyroidism. In most treated infants, motor and mental development will be normal.

Juvenile hypothyroidism, or acquired hypothyroidism, is usually the result of autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). Some of the signs and symptoms are similar to those of adults and include weight gain; constipation, coarse, dry hair; and sallow, cool, or mottled coarse skin. Signs specific to childhood are growth retardation, delayed skeletal maturation, and usually delayed puberty. For treatment, an appropriate starting dose of L-thyroxine is 5 to 6 µg/kg/day in young children, decreasing to 2 to 3 µg/kg/day by adolescence (Merck Manual 2000).

In an article called "What is the optimal treatment for hypothyroidism?" Walsh and Stuckey (2001) discuss a much more debated issue. Standard treatment of primary hypothyroidism is with thyroxine, with the aim of relieving symptoms and bringing the serum TSH (thyroid-stimulating hormone) concentration to within the reference range. But recent research suggests that in some patients symptoms of hypothyroidism persist despite standard thyroxine replacement therapy. The optimal treatment of these patients is not known. Adjusting the thyroxine dose until the serum TSH concentration is in the lower part of the reference range (eg, 0.3-2.0 mU/L) may be beneficial (Walsh and Stuckey 2001).

## 4.4 Psychiatry

Categories (including total number of relevant records):

- Psychiatry General (29)
- ADHD (41)
- Depression (11)
- Enuresis (9)
- Autism (18)
- Psychiatry Other (anxiety disorder, schizophrenia and psychosis) (9)

Subcategory Psychiatry →	General psychiatry	ADHD	Depression	Enuresis	Autism	Other
Issues ↓						
General reviews	19	12	8	9	7	X
Dose	-	4	-	-	1	-
Pharmacokinetics and dynamics	1	6	1	-	1	-
Mode or frequency of administration	-	1	-	-	2	-
Side effects & ADRs	2	6	-	-	2	-
Interaction other medication	1	-	-	-	2	-
Compliance	1	1	-	-	-	-
Other	5	11	2	-	3	-
TOTAL NUMBER	29	41	11	9	18	9

### Methodology

The Cochrane database searches resulted in 13 complete reviews. The search terms entered were pediatric + drug + psychiatric. Relevant records included 3 reviews on the treatment of enuresis. Also autism was represented well with 3 RCT studies, although many articles on this disease were from the period before 1995. Other results included reviews on the effects of carbamazepine for the treatment of schizophrenia and psychoses (1), on posttraumatic stress disorder (1), asthma (2) and epilepsy (1).

The Medline search resulted in many records on Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), less on autism and enuresis and even less on depression and other disorders (schizophrenia, psychosis, anxiety disorders).

### Highlights and controversies

The most common psychiatric disorders seen by paediatricians include ADHD, anxiety disorders, depression, substance-use disorders, and conduct disorder. Compared to other disease categories, quite a lot of general reviews exist. Most studies, however, have examined treatments for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Studies of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in patients with obsessive-compulsive disorder, depression, and anxiety disorders are also well represented. Research on treatments for children and adolescents with bipolar disorder, schizophrenia, autism, and eating disorders is still scanty (Vitiello 2000).

Concerning the general reviews much has been written on the psychotropic drugs most commonly prescribed in children and adolescents: stimulants, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), anticonvulsants prescribed as mood stabilizers, tricyclic antidepressants, central adrenergic agonists, antipsychotics, benzodiazepines, and lithium. However, there remains relatively little safety and efficacy data for these commonly used drugs. Although prescribed often for childhood psychiatric and seizure disorders, relatively little is known about their use in everyday clinical settings - with the exception of children with ADHD and individuals with mental retardation, plus to a lesser extent depression (see for example: Zito, Safer et al. 1998; Zito, Safer et al. 1999; Zito, Safer et al. 2000; Zito and Safer 2001). Because data on psychotropic drug safety and efficacy in adults are not available for children, new psychopharmacological research is required.

Reports suggest that the prescribing of stimulant, antipsychotic, antidepressant and other psychotropic drugs for very young children is increasing (Zito JM, Safer DJ, dosReis S, et al 2000; Minde 1998). Of even greater concern is that a significant number of these children may be given more than one psychotropic drug concurrently (Rappley MD, Mullan PB, Alvarez FJ, et al 1999).

According to several authors (Rey, Walter, Hazell 2000) it is worrying that psychotropics are being prescribed for preschoolers. Firstly they argue, with few exceptions, in most countries these medications are not approved for use in the very young. Secondly, there are very few controlled data showing whether they are effective in this age group (Hazell 2000). Thirdly, psychiatric diagnoses in preschoolers generally lack validity and reliability. This is because preschool-age children have a limited repertoire of emotions and behaviours and a reduced ability to communicate, which leads to a reliance on parental reports. Further complications are an overlap of symptoms with temperamental characteristics, difficulties in establishing the range of age-appropriate behaviours in the context of differences in maturation, and the fact that children of this age are highly reactive to environmental stressors, family conflict and inadequate parenting. Fourthly, there is little knowledge and considerable apprehension about the long-term effect of psychotropics on the developing brain. Fifthly, there are scarce data about the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of these drugs in the very young. Finally, rather than placing the best interests of the child first, some practitioners may react to pressure from preschools, childcare services or parents. For all of these reasons, prescribing psychotropics in preschoolers is of concern (Rey, Walter, Hazell 2000). The problem is magnified if the child is reviewed infrequently, as seems the case for many of those taking stimulants (Rappley MD, Mullan PB, Alvarez FJ, et al 1999).

Also, prescribing of psychotropics to preschoolers is part of the world-wide pattern of prescribing drugs for children off label. A study on off-label prescribing in psychiatry demonstrated that this phenomenon is common amongst psychiatrists: 65% of the respondents had prescribed medication off-label within the past month. This is not exclusive for psychotropics in children, though. For example, fluoxetine (Prozac) eases other psychiatric conditions—such as obsessive-compulsive disorder and panic disorder—in addition to its approved indication for depression. It is also used to ease chronic pain.

Adverse drug reactions (ADR's) and drug-drug interactions are a major concern in paediatric psychopharmacology. Psychoactive drugs can be associated with

several adverse reactions including sleep disturbances, restlessness, overactivity, irritability, insomnia, diminished cognitive abilities and behavioural difficulties.

Finally, there is general concern that there is not enough evidence of the effectiveness and safety of psychotropics to support their widespread use for kids, especially in relation to the trend of increasing use. Although estimates differ, at this moment in the US alone about 4 million children take either Ritalin, the only psychiatric drug adequately researched for use by children, or an equally well-tested equivalent like Adderall, Concerta, or Metadate. About 1.5 million children take adult antidepressants like Prozac for a variety of problems. Hundreds of thousands are on various other adult medications: clonidine, a drug originally approved for adult hypertension, is prescribed to take the edge off difficult behavior caused by ADHD, especially in the late afternoon or evening, when taking a stimulant will keep the kid up all night. Depakote, a drug tested in adults for epilepsy, is the latest prescriptive drug 'in fashion' for treatment of the burgeoning number of children diagnosed with bipolar disorder. Risperdal, a new generation anti-psychotic drug, is prescribed for children primarily to control aggressive behavior (Diller 2002).

The psychiatric disorders selected for analysis in this literature study are attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism, depression, enuresis, anxiety disorder, psychosis, and schizophrenia.

#### **4.4.1 Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)**

The literature on ADHD (or on less recently used terms like hyperactive child syndrome, hyperkinetic impulse disorder or minimal brain dysfunction) comprises over several thousands of published articles. In paediatric psychopharmacology, ADHD is probably the most widely studied disorder.

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a syndrome in which a child has difficulties with motor hyperactivity, impulsive behaviour, and poor attention. The syndrome has been recognised by clinicians as one of the most common childhood neuro-behavioural disorders, affecting 3% to 5% of school-age children in the United States (Kelly and Aylward, 1992; Reiff et al., 1993).

Present studies indicate that the appropriate diagnosis and treatment of these disorders may lead to short-term and perhaps long-term benefits to the child, the child's family, and society (MTA 1999; Boyle and Jadad 1999). Inappropriate diagnosis and treatment will lead to unwarranted or inappropriate use of scarce mental health resources and possible adverse side effects from pharmacological interventions (Takata & Lau 1997).

Management of children with ADHD is complicated by the fact that conditions other than ADHD can mimic the signs and symptoms of inattention, hyperactivity and impulsivity (Ray, Walter and Hazell, 2000). Target symptoms that are manifestations of ADHD respond about 70% of the time to pharmacologic interventions. Due to their 'well-established safety and efficacy', psychostimulants are generally considered first-line pharmacotherapy for most young patients with ADHD (Findling & Dogin 1998). Stimulants like methylphenidate hydrochloride (MPH) and, to a lesser extent, dextroamphetamine sulphate, are the mainstays of medication treatment, and have been extensively studied (Goldman, Genel, et al. 1998). The side effects of this medication - especially on the long term - are however not fully known, and are subject to (post marketing surveillance and observational) studies in this field.



Despite the research advances that have increased the knowledge regarding the pharmacodynamics, clinical pharmacology, pharmacokinetics, and adverse effects of stimulant medications in the treatment of children with ADHD, several issues remain unsolved. In a not too recent literature review, Stevenson and Wolraich (1989) summarised the most central unresolved issues, which concern the understanding of the pathogenesis, pathophysiology, and diagnosis of ADHD. Other relevant results include:

- Stimulant medications are an effective treatment modality for most children with ADHD. Short-term efficacy is well documented, and long-term outcome may be improved when stimulants are used with other therapeutic strategies. Stimulants in and of themselves are not a panacea.
- The precise mechanism of action of stimulants is not yet completely understood, but stimulants appear to exert their therapeutic effects through their influence on multiple neurotransmitters in the catecholamine, dopamine, norepinephrine axis in the central nervous system.
- The three major stimulants - methylphenidate, dextroamphetamine, and pemoline - appear to be equally efficacious, although methylphenidate has emerged as the most commonly used and most studied drug. Because of its potential for causing liver toxicity, pemoline has remained a second-line medication.
- The three major stimulants appear to have somewhat different mechanisms of action so that failure of a patient to respond to one medication does not mean that he or she will not respond to another.
- There is a great deal of individual variability in dose response, so doses must be titrated for optimal effects in each child. Sustained release preparations are much more expensive than regular preparations and may be less effective.
- There is no evidence that stimulants have any effect on ultimate adult height (although this is still in dispute anno 2002).

Many of the concerns raised by these authors are still applicable to the current situation. Presently, methylphenidate (MPH) or Ritalin is the most widely prescribed medication for the disorder. In the US, it is estimated, the use of Ritalin increased threefold from 1991 to 1995 for children between the ages of 2 and 4 (even though it carries a warning against the use under the age of 6). In the past 10 years, the production of Ritalin in the United States has jumped 700 percent, and the number of children and adults diagnosed with ADHD rose from about 900,000 to almost 5 million (Zito 2000, Solovitch 2000).

Although ADHD has been widely studied, the use of methylphenidate in ADHD still poses a number of unresolved questions, including its pharmacodynamic characteristics (drug concentration-effect relationship) and the effect of long-term treatment on the patient's psychopathology later in life. In a review published ten years after the one by Stevenson and Wolraich, and in which an analysis is provided of the pharmacokinetic-pharmacodynamic properties and therapeutic effectiveness of methylphenidate in treating ADHD, the authors conclude that it is still difficult to predict which children will have a favourable response to methylphenidate (Kimko, Cross, et al. 1999). Nonetheless, several studies have been published linking the severity of ADHD in children with improved clinical response to methylphenidate. Further studies are required, the authors advise, to allow the development of optimal dosage regimens (Kimko, Cross, et al. 1999; see also an earlier study by Levy 1993; Pliszka 2000).



Since psychostimulant treatment often requires frequent dosing and may be associated with unacceptable side effects and risks, other classes of medication have been studied as possible treatment alternatives. The most extensively researched nonstimulant medications are the tricyclic antidepressants. In addition, alpha2 agonists have also been shown to reduce symptoms of ADHD. However, concerns regarding potential cardiotoxicity have tempered the enthusiasm for both of these classes of medication. Newer antidepressants such as bupropion and venlafaxine may hold promise as treatments for ADHD (Findling & Dogin 1998).

In a detailed study Garland (1998) presents an overview of pharmacotherapeutic issues, including the newer antidepressants, in the stimulant treatment of adolescents with ADHD. Challenges in treating adolescent ADHD with methylphenidate or dextroamphetamine include compliance with frequent dosing, abuse potential and wear-off or rebound effects. Co-morbid anxiety is associated with lower rate of response to stimulants. The effective alternatives, tricyclic antidepressants or pemoline, are each associated with rare but serious toxicity. Bupropion has recently proven effective in controlled trials. Other noradrenergic or dopamine-enhancing agents such as venlafaxine and nicotine show some benefit in open trials. The need for more options in pharmacotherapy of ADHD is evidenced by rapid adoption in clinical practice of alternative and adjunctive medication despite lack of controlled research on efficacy and safety. The indications for long-term stimulant treatment of ADHD present some controversy, and highlight a need for more research on safety and efficacy through the lifespan (Garland 1998).

As a new class of antidepressants, the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have distinct advantages in their side effect profile and their broad therapeutic index over that seen with the tricyclic antidepressants. Their advantage, few anticholinergic side effects and limited cardiovascular toxicities, are particularly relevant for the paediatric population. But apart from the advantages that the SSRIs appear to have over the tricyclic antidepressants, pharmacokinetic data are lacking, and systematic studies of safety and efficacy in the paediatric age group are limited.

The side effects of methylphenidate have been studied extensively.<sup>19</sup> Known side effects of stimulant treatment include increased pulse and blood pressure, decreased appetite, mood lability (particular as the dose of stimulant wears off) and sleep disturbance. Psychotic symptoms including hallucinations and delusions can occur if stimulants are used at high doses. In addition, children with pre-existing major mental illness (like affective, anxiety or psychotic disorders) and ADHD may experience worsening of their psychiatric symptoms with stimulant treatment. Stimulants may also aggravate an underlying tic disorder (Oski 1994).

In particular the side effects of methylphenidate have been studied intensely, as this drug is the most frequently prescribed for the control of ADHD.<sup>20</sup> One of the potential side effects of methylphenidate that concerns parents is its impact on the growth of children, since the mechanism by which methylphenidate might influence growth is not known (although it's recognised that stimulants suppress appetite). But not all data support this concern. Lahat et al (2000) did not find a

<sup>19</sup> In several studies methylphenidate has been used as the touch-stone for evaluating the efficacy of other and newer stimulants, like Adderall (Faraone, Pliszka, et al. 2001)

<sup>20</sup> In several studies methylphenidate has been used as the touch-stone for evaluating the efficacy of other and newer stimulants, like Adderall (Faraone, Pliszka, et al. 2001)

significant effect of methylphenidate on bone mineral density turnover in children when used for 1 to 2 years (Lahat, Weiss, et al. 2000).

ADHD is considered more and more a chronic disorder, and children with ADHD do not typically outgrow this condition in adolescence. Although the absolute severity of ADHD symptoms often declines with age, between 70-80% of children with ADHD continue to show problems with attention and impulsivity relative to their age-mates (Weiss et al 1999). Long-term outcome studies of ADHD children demonstrate that between 30% and 50% of them continue to suffer from either the full or a significant part of the ADHD syndrome in adulthood. No data are available on intervention strategies which best protect these patients from the long-term outcome risks of antisocial behaviour, criminality, substance abuse and school, job or marriage failures (Oski 1994).

This also means that the endpoint for treatment of the disorder is unclear, as stimulants are also effective in adult ADHD. Based on short- and intermediate-term studies to date, stimulant medication is clearly more efficacious than cognitive and behavioural strategies for the symptoms of ADHD. Longer-term research is needed to determine whether sustained stimulant therapy will reduce the adverse emotional, behavioural and academic consequences of inattention and impulsivity in adolescents and adults (Garland 1998).

#### **4.4.2 Autism**

PDD or pervasive developmental disorders are behavioral disorders of speech, communication, social interaction, and repetitive type compulsive behavior. Autism the most serious form of PDD.

Research into the pharmacotherapy of autistic disorder has steadily increased over the past two decades. Several psychoactive medications have shown efficacy for selected symptoms of autistic disorder and can be used to augment critical educational and behavioural interventions that are the mainstays of treatment. A comprehensive review of medication trials conducted in individuals with autistic disorder and other pervasive developmental disorders (PDDs) is presented by Posey & McDougle (2000) and by Scahill & Koenig (1999).

Children with autism and other PDDs may benefit from serotonin reuptake inhibitors such as fluoxetine, fluvoxamine, and sertraline for targeting repetitive thoughts and behaviours, anxiety, and depressed mood. To date, however, there are few controlled studies of these agents in children with PDD, so definitive evidence is lacking. Despite preliminary results in favour of naltrexone, neuroleptic medication appears to be effective for reducing aggression, self-injurious behaviour, agitation, and stereotypies. The primary drawback with traditional neuroleptics is risk of short- and long-term side effects. The newer atypical antipsychotics have the potential for benefit with fewer extrapyramidal side effects, but more study is needed to establish their efficacy and safety. Children on neuroleptic medications should be started at the lowest possible dose, with gradual increases until clinical benefit is observed. The likelihood of untoward side effects is increased if the medication dose is increased rapidly. Baseline measurement of target behaviours can be aided by using standardised scales (Scahill & Koenig 1999).

Posey & McDougle (2000) found that the typical antipsychotic haloperidol is the best-studied medication in autistic disorder but is associated with a high rate of dyskinesias. Investigations to date suggest that the atypical antipsychotics such

as risperidone have efficacy for certain symptoms of autistic disorder and may be better tolerated than typical antipsychotics. Preliminary results from trials with serotonin-reuptake inhibitors are favourable, although efficacy has not been demonstrated in younger age groups. Recent controlled studies of naltrexone suggest that the drug has minimal efficacy. In two small controlled investigations, clonidine was more effective than placebo for a variety of symptoms, including hyperactivity and irritability; in one of these studies, however, the majority of patients relapsed within several months. Psychostimulants reduced hyperactivity and irritability in one small double-blind crossover study in children with autistic disorder, although these agents are frequently reported to exacerbate irritability, insomnia, and aggression in clinical populations. Recent controlled trials of secretin have not shown efficacy compared to placebo. Several other medications, including buspirone, mood stabilizers, and beta-blockers, have produced symptom reduction in some open-label studies and may warrant controlled investigation (Posey & McDougle 2000).

According to Hunsinger et al (2000) no medication has yet been shown to consistently alter the symptoms or the course of autism in the majority of patients. Pharmacotherapy is mainly palliative and sometimes effective in attenuating specific behaviours, the authors agree, but the search for better treatment should involve examination of the underlying pathophysiology, the genetic or environmental etiology (including possible iatrogenic causes), and assessment of the clinically-generated evidence of efficacy, including serendipitous or unexplained findings (Hunsinger; Nguyen; Zebraski, and Raffa 2000).

There has been a recent debate about the possible relationship between autism and the mumps, measles, and rubella (MMR) vaccination. But Kaye, Melero-Montes, et al (2001) found no correlation between the prevalence of MMR vaccination and the rapid increase in the risk of autism over time. This result was supported by a report from the US Institute of Medicine, which also rejected an association between autism and childhood immunisation with the MMR vaccine (Marwick 2001).

#### **4.4.3 Childhood depression**

Depression is a pervasive emotional disorder manifested by a negative mood, an inability to obtain pleasure in everyday activities, poor concentration, cognitive complaints of self-blame and worthlessness, reduced personal motivation, and physiologic changes in sleep and appetite (Oski 1994). The basic manifestations of childhood depression are similar to those seen in adults but are related to typical concerns of children, such as schoolwork and play. Still, the presentation of depression may be quite different in children. Also depression may be masked by overactivity and aggressive, antisocial behaviour (Merck 2001).

Depression is a common but underrecognised problem in young people. Its estimated prevalence is 1.9% in primary school children, rising to 4.7% in adolescents – although estimates differ greatly (see for example Messerschmitt (1993) who argues that prevalence of depression approximates 1% to 3% in children and adults).

Whether the preadolescent child could be depressed has historically been a subject of debate because of the child's level of psychological development and the lack of universally accepted diagnostic criteria for depression in children. In

adolescence, depression often has been ignored. Nowadays, however, the existence of depression in childhood is accepted by most authorities. Severe mood disorders comparable to those seen in adults, including bipolar disorder, are relatively rare in children. Depression in school-aged and even pre-school children has received greater recognition in recent years, though. Severe disease is more likely in families with depression, suggesting a genetic component, with a higher incidence of depression in the pedigree than in the general population (Merck Manual 2000).

Diagnostic criteria originally developed for adults can be (and are) used to diagnose children and adolescents.<sup>21</sup> Major depressive disorders in paediatrics are recognised in this way, although not all forms of depressive subtypes are clearly established (Oski 1994).

Psycho-pharmacological advances have helped in understanding the etiology of depression and also in its effective treatment. But as depression has no identifiable single cause - environmental, familial, and physical factors can all contribute - comprehensive treatment requires multiple therapeutic modalities. Besides psychotherapeutic modalities, which are beyond the scope of this paper,<sup>22</sup> pharmacotherapy with antidepressants is frequently used for the depressive disorders. However, few studies on the effectiveness of these drugs have been conducted.

The indications and dosage range of antidepressants for preadolescent depression are not established; conservative doses and increments are advised. Although controlled studies largely remain to be done, or are believed to be inconsistent, most clinicians use tricyclic antidepressants (eg, imipramine 1 to 2.5 mg/kg/day) to treat child and adolescent depression. Newer drugs, such as fluoxetine and bupropion, are being used increasingly, but their effectiveness and safety in children have not been established. Given individual variation in pharmacokinetics of tricyclic antidepressants, monitoring plasma concentration is useful in determining optimal dosage levels. Before starting therapy with a tricyclic antidepressant, an ECG should be obtained, and clinicians should monitor EKGs when increasing the dose. Clinicians must be vigilant for "switching" (ie, change from depression to manic state), because childhood-onset depression is commonly a precursor of bipolar disorder (Merck Manual 2000).

One of the scarce but useful reviews is called 'Pharmacotherapy of early-onset depression: update and new directions' by Martin, Kaufman et al. (2000). Although an increased recognition of depressive disorders in youth represents a positive conceptual change over the past decades, the authors write, there still is a very limited amount of research on useful treatment interventions. The paucity

---

<sup>21</sup> See for example the following summary: "Children can and do have depression which is similar to and continuous with that in adults, and can be diagnosed and treated similarly. Clinical evaluation reveals depression and laboratory tests are not required. It may be comorbid with other psychiatric or physical disorders. It causes considerable distress and impairment and suicide can be one serious sequel. Relapse or recurrences can occur. Etiology of depression is uncertain though hypotheses of psychogenesis or biogenesis exists. Psycho-pharmacological advances have helped in understanding etiology of depression and also in its effective treatment. So far, fluoxetine is the only antidepressant shown to be effective though others are also used. Antidepressants need to be given for one year or more." (Sitholey 1999).

<sup>22</sup> See for example "Systematic review of efficacy of cognitive behaviour therapies in childhood and adolescent depressive disorder" by Harrington, Whittaker et al (1998). In an attempt to determine whether cognitive behaviour therapy is an effective treatment for childhood and adolescent depressive disorder, the authors found that cognitive behaviour therapy is an effective treatment for depressive disorder of moderate severity. It cannot, however, yet be recommended for severe depression.

of data is particularly keen for the use of psychotropic drugs. There barely are enough first-grade ("Level A," meaning at least two RCTs) data supporting the short-term efficacy of antidepressants (the SSRIs) in the treatment of juvenile depression. And yet, limited data have not translated into limited use in routine clinical practice. In fact, the use of antidepressant medications has increased substantially over the last decade, particularly for individuals less than 18 years of age. The safety of the SSRIs and other novel antidepressants is partly at the root of their increased popularity.

The authors suggest that future research on the pharmacotherapy of early-onset depressive disorder pay particular attention to the following three aspects (Martin, Kaufman, et al. 2000):

1. Too many drugs, too few data: Rapid advances in drug development have led to a plethora of available antidepressant agents. It is clear that there are many more agents available than can be adequately studied at present. Because many such agents are mechanistically similar, if not identical, it may be wise to focus research efforts on truly novel agents, particularly those (such as the CRH receptor antagonists, or those affecting neurosteroidogenesis) whose action is based on preclinical and clinical pathophysiologic disease paradigms.
2. Longitudinal follow-up and maintenance studies: Essentially all reviewed treatment studies have been short-term trials. There is a marked paucity of longer-term follow-up data, or of naturalistic and "real-world" effectiveness studies. For example, one of the few studies addressing maintenance pharmacotherapy for early-onset depression has demonstrated surprisingly high recurrence rates, even for those subjects actively on maintenance medication.
3. Long-term safety: Clinicians and parents alike often face difficult decisions regarding the long-term exposure of antidepressant drugs on the developing brain. However, depressive disorders also are associated with substantial mortality (suicide) and morbidity; parents and clinicians need to have information available to weigh the risks of medication vs. the risks of other forms of treatment (or no treatment) (Martin, Kaufman, et al. 2000).

To conclude, there is much literature reviewing the usefulness of tricyclic medication in childhood depression (see for example Ambrosini 2000; Sitholey 1999; Hazell, O'Connell, et al. 1995) but a systematic review found tricyclics to be of uncertain benefit. The results of randomised studies of selective serotonin reuptake inhibitors have been contradictory, with positive and negative results. There have also been several reviews of psychological treatments, particularly in cognitive behaviour therapy, but the results of trials of cognitive behaviour therapy in depressed young people have, however, been difficult to interpret. Although some trials have found significant benefits, the numbers have been small and the confidence intervals for the rate of improvement have been wide. In addition, the quality of the studies varied greatly (Harrington, Whittaker, et al. 1998).

#### **4.4.4 Enuresis**

Enuresis (bedwetting) is the involuntary loss of urine, generally during sleep - hence the term 'nocturnal enuresis' - after the age of six years (APP 2001). The disorder can be primary (never a prolonged dry period) or secondary (a dry period of at least several months). It is a socially disruptive and stressful condition which affects around 15-20% of five year olds, and up to 2% of young adults. Although there is a high rate of spontaneous remission, the social, emotional and psychological costs to the children can be great (Glazener & Evans

2001). Enuresis seems to affect boys more frequently than girls (Osiki 1994; AAPF 2001).

Since the early 1960s, a number of pharmacologic agents have been used to treat children with enuresis. Success has been reported with tricyclic antidepressants (imipramine), anticholinergics (oxybutynin), and desmopressin acetate (DDAVP) (Pedbase 2001). Sedatives, stimulants, or sympathomimetic agents have not proved beneficial. Of the tricyclic antidepressants, imipramine has been investigated and used the most extensively. Oxybutynin is beneficial for children with small bladder capacity and daytime enuresis. DDAVP, introduced in the 1990s, has response rates similar to those of imipramine but with fewer side effects (Rushton 1993).

In recent years the treatment of primary nocturnal enuresis (PNE) with desmopressin (DDAVP) has been promising. The route of administration has been intranasal, but tablets introduced for the treatment of diabetes insipidus have also become available for the treatment of PNE. Only the optimal dosage of desmopressin tablets had to be defined, which was the purpose of a study by Stenberg and Lackgren (1994). The authors found that oral desmopressin has a clinically significant effect on patients with PNE, and therapy is safe when administered as long-term treatment (Stenberg & Lackgren 1994).

A more recent study on different therapies and drugs for enuresis was undertaken in order to assess the efficacy of two of the most popular drugs, desmopressin (DDAVP) and oxybutynin. The efficacy of the two drugs was measured in terms of reduction of wet nights per week during the 6-week treatment period and a 2-week follow-up period.

Results indicated that patients with monosymptomatic enuresis treated with DDAVP reported a significantly lower number of wet nights during treatment than during the baseline period, with 79% showing a 'good' (6-7 dry nights/week) or 'intermediate' response (4-5 dry nights/week). Of the patients with diurnal voiding disturbances and enuresis, those treated with oxybutynin alone had a 54% success rate. The patients treated with both oxybutynin and DDAVP showed a better response, with a 71% rate of success. The authors conclude that the efficacy of the two drugs is confirmed in patients carefully selected on the clinical basis of voiding disturbances. In patients with enuresis and voiding dysfunction, the reduced urinary output and the lower bladder filling rate due to DDAVP can reduce uninhibited bladder contractions, thus enhancing the oxybutynin action (Calone, Arena, et al. 1997).

In an assessment of the effects of drugs other than desmopressin and tricyclics on nocturnal enuresis in children, Glazener and Evans found that none of the drugs (phenmetrazine, amphetamine sulphate/ephedrine + atropine, furosemide (sic) or chlorprothixine) were better than placebo during treatment. The numbers were too small to draw reliable conclusions, though. Imipramine (a tricyclic) was better than each of the three drugs with which it was compared (meprobamate, ephedrine sulphate and furosemide) even though the numbers were small. Alarm treatments are another option for the treatment of enuresis (set to go off at the point you need to wake and use the toilet) and were better than drugs in one small trial. There was not enough evidence to suggest that the included drugs reduced bedwetting. There was limited evidence to suggest that imipramine and alarms were better, and in other reviews, desmopressin, tricyclics and alarm

interventions have tentatively been shown to be effective (Glazener & Evans 2000b).

Glazener and Evans have performed a Cochrane systematic literature review of alarm interventions in nocturnal enuresis. From these studies it could be concluded that the enuresis alarm is clearly more effective than non-treatment, that different types of enuresis alarms do not differ significantly as regards efficacy, and that alarm treatment is not clearly superior or inferior to pharmacological treatment (Glazener & Evans 2001). Desmopressin and tricyclics appeared as effective while on treatment, but this effect was not sustained after treatment stopped, and alarms may be more effective in the long term.

In short, several authors stress the need for more research in combined approaches to treatment that include both behavioural and pharmacotherapy (Mala 1995). Comparisons between drug and behavioural treatments are needed, and should include relapse rates after treatment is finished (Glazener & Evans 2000b; Glazener & Evans 2000c; Glazener & Evans 2000a).

#### **4.4.5 Other psychiatric disorders**

Other psychiatric disorders studied in more detail include anxiety disorders, psychosis and childhood schizophrenia.

*Anxiety disorders* are the most common psychiatric conditions in the paediatric population, with prevalence estimates ranging from 5-18%. Children and adolescents with excessive anxiety often meet diagnostic criteria for a number of disorders within the DSM-IV. Unfortunately, the current diagnostic system is controversial because of high rates of symptom overlap, comorbidity with other psychiatric disorders, and lack of biological markers that would support a more empirical anxiety nosology. Treatment strategies for paediatric anxiety disorders differ. Several controlled studies of cognitive-behavioral therapy (CBT) demonstrate efficacy for paediatric anxiety disorders. In contrast, no controlled psychopharmacology studies have demonstrated efficacy in children and adolescents with anxiety disorders, except obsessive-compulsive disorder. However, several large, methodologically sound psychopharmacotherapy trials are underway for paediatric anxiety disorders. The current status of psychosocial and psychopharmacologic treatment of paediatric anxiety disorders is discussed by Labellarte, Ginsburg, et al (1999).

Paediatric anxiety disorders are common illnesses that, if left untreated, may result in family and interpersonal problems. Cognitive-behavioural techniques and other psychotherapeutic interventions may be adequate for the treatment of most anxiety disorders. For patients with severe symptoms or for whom psychotherapeutic approaches are not adequate, medications are indicated. Among the available medications, the SSRIs are currently the first choice; however, other medications, such as the benzodiazepines and the TCAs, may be used alone or sometimes in combination with the SSRIs. Caution with respect to medication interactions and side effects is indicated and in particular, long-term side effects in these medications have not been well studied (Birmaher, Yelovich, et al. 1998).

Velosa & Riddle (2000) review the pharmacologic treatment of anxiety disorders in children and adolescents. These disorders are quite common and can be considered a "silent epidemic" because they are more often reported by the children and adolescents than by their parents. Tricyclic antidepressants (TCAs),



benzodiazepines, buspirone, and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been used to treat anxiety disorders in children and adolescents with varying degrees of success. Considering safety and efficacy, the SSRIs appear to be the first-line treatment for anxiety disorders in youth, but more studies are needed to confirm preliminary results. Tricyclic antidepressants and benzodiazepines may be considered when the child has not responded to SSRIs or when adverse effects have exceeded benefits.

Ongoing clinical studies include the use of fluoxetine (B. Birmaher, 1999) and fluvoxamine (J. Walkup, 1999) for the treatment of generalised anxiety disorder, separation anxiety disorder, or social phobia; and buspirone for generalised anxiety disorder in children. Despite these efforts, there is a need for more studies to examine the safety and efficacy of different pharmacologic treatments, as well as longitudinal studies to monitor for long-term tolerability and side effects. Pharmacokinetic studies for children and adolescents will provide information on the metabolism and absorption of these medications and delineate the developmental differences between children and adolescents when compared to adults. Finally, and perhaps most importantly, studies that compare medication, psychosocial treatments, and their combination are needed (Velosa & Riddle 2000).

*Psychosis* (in general) in childhood is not covered very well in the literature; only one general review was found in this area. Lewis (1998) studied the existing literature on the efficacy and tolerability of antipsychotics for adolescent psychosis. The review focuses on literature regarding adverse effects that are thought to have an increased incidence in young patients and on the possible neurobiological bases for such differential sensitivity. One of the results reported is that there is a relative paucity of research in this area; with few, well-controlled trials. The literature suggests fairly good efficacy of both typical and atypical antipsychotics in the treatment of psychotic disorders in children and adolescents. However, the incidence of certain side effects, particularly extrapyramidal symptoms (EPS) is found to be higher in younger patients compared with adults. The author concludes that improved tolerability is leading to the increasing use of atypical antipsychotics for adolescent patients, though these new drugs have specific adverse effects of their own. There is a need for more controlled studies of atypical antipsychotics in children and adolescents. In particular, dose-finding studies are needed to determine the optimal dose range to produce the greatest improvement with the least side effects for each of these drugs (Lewis 1998).

*Childhood schizophrenia* includes psychotic states, usually with onset after the age of 7 year, and with behavioral similarities to adult schizophrenia. The prevalence of this disorder remains very low until about age 15-20, when it increases quite dramatically. Whereas autism and pervasive developmental disorder are distinctly different from the adult schizophrenias, childhood schizophrenia forms a continuum with the adolescent and adult forms. It is characterized by withdrawal, apathy, flat affect, thought disorder (blocking and perseveration), ideas of reference, hallucinations and delusions, and complaints of thought control. Diagnosis is based on descriptive clinical phenomena.

According to the Merck Manual (2000), combined psychotropic and psychotherapeutic treatment is required. Phenothiazines (eg, thiorixene 0.10 to 0.40 mg/kg/day) and butyrophenones (eg, haloperidol 0.05 to 0.15 mg/kg/day) may be effective in controlling acute psychotic symptoms, but relapse is common.



Because children are susceptible to extrapyramidal effects with these drugs, they must be used with caution.

One study was found on the use of clozapine. Clozapine is a dibenzodiazepine derivative with established antipsychotic efficacy in adult patients with schizophrenic psychoses. There are more than 15 studies that have also demonstrated the antipsychotic efficacy of clozapine in childhood and adolescent schizophrenia. The main advantages of clozapine treatment in this age group in comparison with typical antipsychotics are, according to Remschidt et al (2000): high antipsychotic efficacy during an acute schizophrenic episode; better improvement in chronic cases with a high load of negative symptoms; markedly fewer extrapyramidal adverse effects and, therefore, fairly good tolerability. However, because of its possible adverse effects on the haemopoetic system (granulocytopenia, agranulocytosis), clozapine should not be used as first-line antipsychotic medication. Other adverse effects are related to the cardiovascular system (hypotonia, tachycardia or arrhythmia), the central nervous system (epileptic seizures, fever) and liver function (transient increases in levels of hepatic transaminases). Two other frequent adverse effects are hypersalivation and body-weight gain, which may present a particular problem in adolescents and young adults. Careful monitoring of haematological parameters and other adverse effects are preconditions for a successful treatment program (Remschmidt, Fleischhaker, et al. 2000).

## 4.5 Neurology

Categories (including total number of records found):

- Neurology general (0)
- Epilepsy (60)

Subcategory → Issues ↓	General	Epilepsy
General reviews	-	19
Dose	-	-
Pharmacokinetics and dynamics	-	7
Mode / frequency of administration	-	1
Side effects & ADRs	-	2
Interaction other medication	-	1
Compliance	-	1
Specific drug treatments (CTs)	-	22
Other	-	7
<b>TOTAL NUMBER</b>	-	<b>60</b>

### Methodology

Cochrane was of no help for the general reviews in neurology. For epilepsy however, several major reviews were found on pharmacology. The Medline search did not yield many results for general neurological issues; several older studies (1980s and begin 1990s) were found on in particular different drugs and their side effects in epilepsy. Also some general reviews and articles were found on adverse sedation events in paediatrics, on neuropsychological and motor function status regarding paediatric HIV disease progression, on brain tumours (oncology and neurology issues) in children and on the effects of drugs like heroin and cocaine in adolescents and newborns. These

are beyond the scope of this study and thus excluded. BMJ did not return useful records either.

#### **4.5.1 Epilepsy**

Seizures may be either an isolated, nonrecurrent attack, such as may occur during a febrile illness or after head trauma, or recurrent, paroxysmal disorders of cerebral function characterised by sudden, brief attacks of altered consciousness, motor activity, sensory phenomena, or inappropriate behaviour caused by excessive discharge of cerebral neurones.

There are many childhood seizure disorders, and seizures are the commonest paediatric neurological disorder. Epilepsy or seizures occur in 0.5-1.0% of the population and is intractable to current antiepileptic drug treatment in 20-25%. Seizures starts in childhood in 60% of cases, and most of the clinically significant aspects of the disease occur during childhood (Neville 1997).

The risk of developing seizures is 1% from birth to age 20 year and 3% at age 75 year. Most persons with seizure disorders have only one type of seizure; about 30% have two or more types. About 90% have generalised tonic-clonic seizures (alone in 60%; with other seizures in 30%). Absence seizures occur in about 25% (alone in 4%; with others in 21%). Complex partial seizures occur in 18% (alone in 6%; with others in 12%) (Merck Manual 2000).

Several factors characterise the current medical treatment of epilepsy during childhood. Children do not present the same types of seizures disorders as adults, and certain seizure disorders, are seen only during childhood. Accordingly, the choice of antiepileptic drugs (AEDs) may differ in children. In addition, certain medical therapies, such as Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) or pyridoxine, are used only in children. It is also common practice to prescribe AEDs in children for indications that are "off-label," such as the treatment of partial complex seizures with carbamazepine before the age of 6 years. The natural history of epilepsy and the risk for seizure recurrence may be different in the paediatric age range, and this may influence the decision to institute chronic prophylactic therapy in children. Similar considerations may apply to the decision to discontinue AED therapy. The pharmacokinetics of several AEDs are age-dependent, and dosages are more variable among patients. The adverse effects of AEDs may be age-dependent, and the pattern of exacerbation of certain seizures by AEDs may be different in children. In addition, several new AEDs are now available, or are about to be released, and the preferential sequence of AEDs of choice in children with epilepsy will need to be reassessed as experience grows and as the results of comparative studies become available (Bourgeois 1995).

Until 1993, carbamazepine (CBZ), phenytoin (PHT), phenobarbital (PB), and valproate (VPA) accounted for the great majority of the prescriptions written for the treatment of epilepsy. Since 1993, five antiepileptic drugs (AEDs) have been released in the United States, and at least three additional drugs were expected to be released by the end of the year 2000. As a group, these newer drugs differ from the established drugs in terms of their pharmacokinetics, interaction potential, and adverse effects. In addition, any one of the newer drugs may achieve seizure control in situations in which an established drug had not. The newer drugs represent a welcome addition to the existing options for the treatment of epilepsy in children. However, the availability of several new AEDs

represents a therapeutic dilemma for the clinician because optimal use of these drugs has not yet been established. This is particularly true in children because newer drugs are often studied less frequently in children, pharmacokinetics in children differ from those in adults, children may have different adverse effects, and children have a broader spectrum of various seizure types and epilepsy syndromes (Bourgeois 2000).

No single drug controls all types of seizures, and different drugs are required for different patients. Patients rarely require several drugs. Anticonvulsants are commonly started at a relatively low dose and increased over about 1 week to the standard therapeutic dose. After about 1 week at this dose, blood levels are measured to determine whether the effective therapeutic level has been reached. If seizures continue, the daily dose is increased by small increments. If toxic blood levels or toxic symptoms develop before seizures are controlled, a second anticonvulsant is added, again guarding against toxicity. Interaction between drugs can interfere with their rate of metabolic degradation. The initial, failed anticonvulsant is then withdrawn gradually. Once seizures are controlled, the drug should be continued without interruption until at least 1 year is seizure-free. At that time, discontinuing the drug should be considered, because about 2/3 of such patients remain seizure-free without drugs. Static encephalopathy and structural brain lesions increase the risk of relapse off medication. Patients whose attacks were initially difficult to control, those who failed a drug-free trial, and those with important social reasons for avoiding seizures should be treated indefinitely.

- For generalized tonic-clonic seizures, phenytoin, carbamazepine, and valproate are the drugs of choice.
- For partial seizures, first line medications include carbamazepine, phenytoin, or valproate. If seizures persist despite high doses of these drugs, gabapentin, lamotrigine, or topiramate may be added.
- For absence seizures, ethosuximide orally is preferred. Valproate and clonazepam orally are effective, but tolerance to clonazepam often develops. Acetazolamide is reserved for refractory cases.
- Atonic seizures, myoclonic seizures, and infantile spasms are difficult to treat. Valproate is preferred, followed, if unsuccessful, by clonazepam. Ethosuximide is sometimes effective, as is acetazolamide (in dosages as for absence seizures). Phenytoin has limited effectiveness. For infantile spasms, corticosteroids for 8 to 10 weeks are often effective. The optimal corticosteroid regimen is controversial. ACTH 20 to 60 U/day IM may be used. A ketogenic diet may help but is difficult to maintain. Carbamazepine may make patients with primary generalised epilepsy and multiple seizure types worse.
- Status epilepticus can be terminated by giving diazepam 10 to 20 mg (for adults) IV or up to 2 doses (if necessary) of lorazepam 4 mg IV. For children, IV diazepam up to 0.3 mg/kg or lorazepam up to 0.1 mg/kg is given. Fosphenytoin, a water-soluble product, is an alternative that in equivalent doses reduces the incidence of hypotension and phlebitis. Anaesthetic IV doses of phenobarbital, lorazepam, or pentobarbital may be necessary in refractory cases; in such instances, intubation and O<sub>2</sub> therapy are required to prevent hypoxemia.
- Benign febrile convulsions do not require treatment because of the favourable prognosis compared with the potential toxic effects of anticonvulsants in a young child. For patients with complicated febrile seizures or other risk factors for recurrence (listed above), recurrence rates for febrile seizures can be reduced by continuous prophylactic treatment with phenobarbital 5 to 10 mg/kg/day.

However, no evidence suggests that such treatment of complicated febrile seizures prevents the development of recurrent nonfebrile seizures (epilepsy). Furthermore, phenobarbital given chronically to children measurably reduces their learning capacity (Merck Manual 2000).

There continues to be a lack of scientific evidence regarding the management of childhood epilepsy with antiepileptic drugs (AEDs). Specific issues include the licensing of these drugs, the risk of drug side effects and drug interactions. Little is known about newer drugs pharmacokinetics, interaction potential, adverse effects, efficacy and side effects. As a result, much antiepileptic drug use in children is off label.

According to Neville (1997) there are few well controlled studies and no placebo controlled studies examining the effectiveness of anticonvulsants in children and adolescents, or at what point a child should be treated with an anticonvulsant. Neville provides the following overview of drugs used in childhood epilepsy.

<b>Table: Drugs of use in different types of childhood epilepsy</b>			
	Dose (increments, when applicable)	Usual maximum daily dose (mg/kg/day)	Blood reference range
<b>Generalised tonic-clonic and focal seizures</b>			
Carbamazepine	4 (4) mg/kg/day	20	Up to 50 µmol/l (epoxide (metabolite) up to 9 µmol/l)
Sodium valproate	10 (5) mg/kg/day	40	Up to 700 µmol/l
Phenytoin	5 (2) mg/kg/day	10	Up to 80 µmol/l
Vigabatrin	30 (10) mg/kg/day	80	40-270 µmol/l
Phenobarbitone	3 (2) mg/kg/day	5	Up to 170 µmol/l
Primidone	10 (5) mg/kg/day	20	Up to 60 µmol/l
<b>Lamotrigine:</b>			
Alone	1 (2) mg/kg/day	10	4-16 µmol/l*
With sodium valproate	0.1 (0.1) mg/kg/day	1.5	4-16 µmol/l*
Gabapentin	5 mg/kg/day (5 daily)	70	Up to 120 µmol/l
Topiramate	0.5-1 (1) mg/kg/day	4-5	6-74 µmol/l
Prednisolone	2 mg/kg/day	NA	NA
Ketogenic diet	NA	NA	NA
Chlormethiazole	10-20 mg/kg/day	NA	3-18 mg/l
<b>Absence seizures</b>			
Ethosuximide	10 (5) mg/kg/day	30	700 µmol/l
Sodium valproate	10 (5) mg/kg/day	40	Up to 700 µmol/l
Lamotrigine	1 (2) mg/kg/day	10	4-16 µmol/l*
<b>Myoclonic seizures§</b>			
Nitrazepam	0.1-0.5 mg/kg/day	0.5	50-150 µg/l
Clonazepam	0.05-0.2 mg/kg/day	0.2	25-85 µg/l
Clobazam	0.25-1.0 mg/kg/day	1.0	Up to 200 µg/l (desmethyl clobazam (metabolite) up to 2000 µmol/l)
Sodium valproate	10 (5) mg/kg/day	40	Up to 700 µmol/l
Lamotrigine	1 (2) mg/kg/day	10	4-16 µmol/l*
<b>Febrile seizures</b>			
<b>Intermittent diazepam</b>			
Sodium valproate	10 (5) mg/kg/day	40	Up to 700 µmol/l
Phenobarbitone	3 (2) mg/kg/day	5	Up to 170 µmol/l

Antibiotics			
Status epilepticus			
Diazepam	Intravenous or rectal 0.15-0.3 mg/kg	NA	1 mg/l (desmethyl diazepam (metabolite) up to 1.5 mg/l)
Lorazepam	Intravenous 0.03-0.05 mg/kg	NA	1.5 mg/l
Phenytoin	Intravenous 15-20 mg/kg (slowly)	NA	Up to 80 µmol/l
Chlormethiazole	Up to 0.7 g/h (adult dose), 300-800 mg in 100 ml (4 ml/min) (5-18 mg/kg/h)	NA	3-18 mg/l
Thiopentone	4-8 mg/kg (induction), 10 mg/kg/h (ventilation)¶	NA	NA
Infantile spasms			
Tetracosactrin depot	0.5 mg	1 mg	NA
Prednisolone	2 mg/kg/day for 2 weeks	NA	NA
Vigabatrin	Up to 150 mg/kg/day	150	40-270 µmol/l
Nitrazepam	0.1-0.5 mg/kg/day	0.5	50-150 µg/l
Sodium valproate	10 (5) mg/kg/day	40	Up to 170 µmol/l
NA = not applicable. *To be revised upwards. Not licensed for use in children. Also for intractable myoclonic epilepsy and absence seizures. §Do not use carbamazepine, phenytoin, or vigabatrin. ¶Not licensed for use in children under 2 years.			

Source: Neville 1997

Once a child is diagnosed with a seizure disorder, one concern is whether or not the child's behaviour and cognitive abilities will be affected by the disease, by the drug prescribed for seizure control, or both. Direct cognitive effects resulting from the epileptic condition have been described but cognitive effects in epilepsy have also been attributed to antiepileptic drug therapy. Valproate is an antiepileptic drug of choice in managing the commonest childhood epilepsy syndromes. Although frequently prescribed in paediatric neurology practice, there have been relatively few studies investigating the cognitive effects of valproate therapy in children (Legarda; Booth; Fennell, and Maria 1996). Cognitive effects of valproate reported in normal adult volunteers and in adults with epilepsy cannot be generalised to the paediatric population. The results of investigations on children are less conclusive.

## CONCLUSION AND DISCUSSION

This literature review has summarised the existing knowledge on pharmacotherapy in paediatric patients in a number of disorders, focusing both on what is known and on what is not known. Since this literature review is part of a study to assess the gaps in knowledge about pharmacotherapy in children, it started with an overview of articles about off label prescribing of drugs in paediatric patients.

### *Off-label and unlicensed use*

Studies throughout Europe have shown that health professionals use medicines that are either not licensed for use in children or used at a different dose, for a different indication, or by an alternative route from that recommended.

Off-label use includes use of a drug in situations not covered by the product licence or the summary of product characteristics - that is, at a different dose or frequency, in different clinical indications, in different age groups, administration by an alternative route, or in a formulation not approved for use in children.

Unlicensed use means the use of a given drug in another pharmaceutical mean than that for which registration has taken place. Here one can think of modification of licensed drugs (such as crushing tablets to prepare a suspension); drugs that are licensed but the formulation is manufactured under a special license (such as a liquid preparation of a drug that is licensed only in tablet form); new drugs available under a special manufacturing license (such as caffeine injections for apnoea of prematurity); use of chemicals as drugs when no pharmaceutical grade preparation is available; drugs used before a licence has been granted; and imported drugs (drugs imported from a country where they are licensed).

With respect to children, off-label use is a more common problem. This off-label prescribing and use in paediatric wards and general practice has been described in several studies, but exact numbers and data differ dramatically both between countries - for example forty to sixty percent of children in hospital are believed to receive unlicensed or off label medicines, with percentages among neonates of around 90% - and between studies performed within a single country. Also the kind of unregistered drugs prescribed differs.

### *Specific issues in paediatric pharmacotherapy*

Apart from the reviews on off-label and unlicensed drug use, a number of key issues in pharmacotherapy were discussed as related to use in paediatric patients: dosing, pharmacokinetics and pharmacodynamics, administration and compliance, side effects and ADRs, drug-drug interactions and the legal context. These issues also occurred in the chapters that followed about specific diseases.

One of the main issues in pharmacotherapy for medications which are not indicated for children is dosing. Dosage requirements constantly change as a function of age and paediatric patients experience unique differences from the adult population in pharmacokinetic parameters - thus requiring individualised dosing. Dosages based on pharmacokinetic data for a given age group, adjusted to the desired response and each person's drug-handling capability, offer the most rational approach. However, data on pharmacokinetics generally do not

exist. The importance is stressed of developing specific dosing guidelines and useful dosage forms for paediatric patients in order to optimise therapeutic efficacy and limit, or prevent, serious adverse side effects.

There is some knowledge in this field concerning drug reactions in adults, but as long as the testing of drugs in children remains controversial, the knowledge gap in paediatrics will not be likely to disappear.

Knowledge of the pharmacokinetics (how the body affects the drug) and pharmacodynamics (how the drug affects the body) of the drug in the paediatric patient is crucial in order to establish the correct paediatric dose and prevent drug toxicities due to inappropriate dosing.

The issue of mode and frequency of administration of medications is of large importance in paediatrics, because it influences compliance (which is considered to be high in paediatric pharmacotherapy). For example, children do not like to take medications that taste bad, have to be taken at school or have to be injected. In this area there is a clear need for more 'taste-testing' and creating alternative formulations for the paediatric population. The pharmaceutical industry could play a role here in investing in research for different ways of formulation and administration.

The same applies to side effects and ADRs, an issue in which much further research is needed. Commonly used medications can cause serious toxicity in children, even when administered in small doses, and adverse drug reactions may have profound immediate, delayed, and long-term implications for their development. However, there is a lack of systematic attention to ADRs in children, and incidence estimates (mostly limited to hospitalized children in the US and UK) differ widely. It is recognised though, that ADRs are a significant problem following unlicensed or off-label drug prescriptions as this drug use among children generates more adverse reactions. A long-term issue regarding drug toxicity is the lack of a framework to collect information on adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs, because there is no monitoring system for unlicensed and off-label use.

#### *Specific diseases*

Concerning the disease fields and diseases, the following issues are pre-eminent.

The issue of administration is a major concern in asthma and allergic rhinitis. In general, misdiagnosis and over-interpretation of non-specific respiratory complaints is common in children. But once a diagnosis of asthma has been made, there is a confusing range of medications and delivery systems available. It is argued that whenever possible asthma treatment should be given to children by inhalation, and that the most common reasons for failure of inhaled treatment are inappropriate selection or incorrect use of the inhaler. Still, compliance is generally poor in childhood asthma and many researchers have examined ways to improve adherence to asthma therapy, including improving clinician-patient communication, educating the patient, and simplifying the treatment regimen.

The field of infectious disease is dominated by concerns about the (over) use and (over) prescription of antibiotics in childhood infections and the increasing prevalence of antibiotic-resistant bacteria. For example the antibiotic treatment of otitis media with effusion remains controversial because most cases of otitis media resolve without any intervention within 3 months. Furthermore, there is a



lack of consensus in the literature with respect to the efficacy of antibiotics for otitis media with effusion. It should be noted in this respect that not all countries adopt the same policy. For example antimicrobials are standard treatment for acute otitis media in most developed countries. In the Netherlands however, treatment of symptoms without antimicrobials has been adopted as routine initial treatment for otitis media (paracetamol being the first choice of pharmacotherapy in 90% of the cases). This policy is associated with decreased emergence of resistance among organisms commonly found in otitis media.

Furthermore, dosage and duration of therapy, cost, taste, and adverse effects play important roles in determining success or failure of antimicrobial medications in paediatric patients.

In endocrinology and metabolic disorders growth hormones appear to be the mayor issue of controversy. The use of growth hormone is controversial. Since it's possible to produce synthetic human growth hormone in potentially unlimited amounts, its use in patients other than children with growth hormone deficiency has been associated with clinical and ethical questions. The use of growth hormone is expensive, and in some cases still experimental (which raises concern about safety and efficacy).

Finally few data are available on the long-term results of growth hormone treatment in children.

Also discussed in this section is the growing concern about the rate in which type 2 diabetes in children is increasing. Although type I diabetes is the most common endocrinological disease in children and adolescents, type 2 diabetes mellitus in children is an emotionally charged issue and an emerging public health problem.

In the field of paediatric psychiatry one issue is the increased use, and ease of prescription, of psychotropics to (young) children. In most countries these medications are not approved for use in the very young, and there are very few controlled data showing whether psychotropics are effective in this age group. Psychiatric diagnoses in preschoolers generally lack validity and reliability and there is little knowledge about the long-term effect of psychotropics on the developing brain. There are scarce data about the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of these drugs in the very young.

Recent efforts to stimulate research in pediatric psychopharmacology have resulted in increased interest in the effects of psychotropic medications in children and adolescents. Most studies have been directed at testing treatments of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), but also studies of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in patients with obsessive compulsive disorder, depression, and anxiety disorders are well represented. Research of treatments for youths with bipolar disorder, schizophrenia, autism, and eating disorders is still scanty.

In neurology the seizure disorders were discussed. Children do not present the same types of seizures disorders as adults, and certain seizure disorders are seen only during childhood. Accordingly, the choice of antiepileptic drugs (AEDs) may differ in children and certain medical therapies are used only in children. There continues to be a lack of scientific evidence regarding the management of childhood epilepsy with antiepileptic drugs. Specific issues include the licensing of these drugs, the risk of drug side effects and drug interactions. Little is known about newer drugs pharmacokinetics, interaction potential, adverse effects,

efficacy and side effects. As a result, much antiepileptic drug use in children is off label

## *Discussion*

Many controversies have already been discussed in earlier parts on off-label use of drugs in paediatrics and in the analysis regarding specific conditions and their treatments. Key issues include the ethics around the testing of drugs in children and the lack of randomised clinical trials, the large amount of off-label and, to a lesser extent, unlabeled prescription, and the lack of financial imperatives for the pharmaceutical industry to invest in drug research in children.

Many questions arise with respect to the off-label use of drugs in paediatrics. Is it indeed possible to address the off-label prescribing practice? Is it reasonable to ask for research being done in children?

Some would be pessimistic about this. Off-label prescribing is both common and legal. To a certain extent there will always be off-label and unregistered use of medication in children. Off-label prescription is a problem indeed, but there are too many roadblocks (financial and ethical) to really solve this problem. For example, the pharmaceutical industry should in some way be encouraged to invest in research of paediatric drugs, as children are not a high volume or commercial attractive market. The FDA has developed some initiatives in this direction, but clinical trials of medication for use in children remain controversial.

A starting point in addressing this issue could be the testing and use of drugs with a long record of safety and efficacy, established via clinical trials in adults. By focusing on these drugs the risks of both side effects and other negative consequences of the drug use are limited.

There is also a need for a more comprehensive monitoring and reporting system for adverse drug reactions and side effects. Although off-label prescribing will continue to exist in medical and paediatric practice, a way to increase safety is by introducing a formal reporting system and developing post-marketing surveillance and monitoring systems.

Several authors have expressed the need for further research and some organisational format into which to fit this. For example, the new European guidance on the clinical investigation of medicinal products in children encourages pharmaceutical companies that wish to introduce new products to investigate these in children when clinically appropriate. Progress has also been made in the United States to encourage pharmaceutical companies to carry out clinical trials in children. These changes in regulations may improve knowledge about new products, although a recent study found little improvement in new drugs licensed in Europe. However, a major problem remains with many existing drugs commonly used in children. Health professionals concerned about the lack of information regarding the use of drugs in children are in a difficult situation. They need to raise awareness of the problem in society as a whole without causing undue anxiety among parents.

To ensure that children are not exposed to unnecessary risks, controlled clinical trials are required to determine the most appropriate dose in children of different ages. A mechanism and infrastructure needs to be established to determine who will fund these trials. Several initiatives have been set up, like the European Network for Drug Investigation in Children (ENDIC), which has been established to try to improve this situation. Some feel that the European Union,<sup>7</sup> national departments of health, and politicians as well as the European Medicines

Evaluation Agency (EMA) must take a more proactive role in getting drugs tested in children.

## REFERENCE LIST

1. Medication for children with attentional disorders. American Academy of Pediatrics Committee on Children With Disabilities and Committee on Drugs. *Pediatrics*. 1996 Aug; 98(2 Pt 1):301-4.
2. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. AACAP. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998 Oct; 37(10 Suppl):27S-45S.
3. Prescribing unlicensed drugs or using drugs for unlicensed indications. *Drug Ther Bull*. 1992 Dec 7; 30(25):97-9.
4. Abzug, M. J. Meeting the challenge of antibiotic resistance: an evidence-based approach to treatment. *Pediatr Ann*. 1999 Jul; 28(7):460-7.
5. Acharya, S. and Bussel, J. B. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Jan-2000 Feb 28; 22(1):62-5.
6. Achermann, J. C.; Hamdani, K.; Hindmarsh, P. C., and Brook, C. G. Birth weight influences the initial response to growth hormone treatment in growth hormone-insufficient children. *Pediatrics*. 1998 Aug; 102(2 Pt 1):342-5.
7. Adcock, K. G.; MacElroy, D. E.; Wolford, E. T., and Farrington, E. A. Pemoline therapy resulting in liver transplantation. *Ann Pharmacother*. 1998 Apr; 32(4):422-5.
8. Adelman, A. R. and Morgan, A. M. Management of stimulant medications in children with attention- deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am*. 1999 Oct; 46(5):945-63, vii-viii.
9. Alderman, J.; Wolkow, R.; Chung, M., and Johnston, H. F. Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive- compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998 Apr; 37(4):386-94.
10. Aman, M. G. and Langworthy, K. S. Pharmacotherapy for hyperactivity in children with autism and other pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2000 Oct; 30(5):451-9.
11. Ambrosini, P. J. A review of pharmacotherapy of major depression in children and adolescents. *Psychiatr Serv*. 2000 May; 51(5):627-33.
12. Ambrosini, P. J. and Sheikh, R. M. Increased plasma valproate concentrations when coadministered with guanfacine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1998; 8(2):143-7.
13. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs 1996 to 1997 Liaison Representatives and AAP Section Liaisons. Drugs for pediatric emergencies. *Pediatrics*. 1998 Jan; 101(1):E13.
14. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Alternative routes of drug administration--advantages and disadvantages (subject review). *Pediatrics*. 1997 Jul; 100(1):143-52.
15. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics*. 1995 Feb; 95(2):286-94.
16. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Unapproved uses of approved drugs: the physician, the package insert, and the Food and Drug Administration: subject review. *Pediatrics*. 1996 Jul; 98(1):143-5.

17. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs and Committee on Bioethics. Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children. *Pediatrics*. 1997 Jan; 99(1):122-9.
18. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs and Committee on Hospital Care. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting. *Pediatrics*. 1998 Aug; 102(2 Pt 1):428-30.
19. American Academy of Pediatrics Committee on Substance Abuse. Testing for drugs of abuse in children and adolescents. *Pediatrics*. 1996 Aug; 98(2 Pt 1):305-7.
20. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000 Mar; 23(3):381-9.
21. Andersen, S. L.; LeBlanc, C. J., and Lyss, P. J. Maturation increases in c-fos expression in the ascending dopamine systems. *Synapse*. 2001 Sep 15; 41(4):345-50.
22. Anderson, B. J. and Ellis, J. F. Common errors of drug administration in infants: causes and avoidance. *Paediatr Drugs*. 1999 Apr-1999 Jun 30; 1(2):93-107.
23. Anderson, G. M. and Cook, E. H. Pharmacogenetics. Promise and potential in child and adolescent psychiatry. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 Jan; 9(1):23-42, viii.
24. Andre, C.; Vatrinet, C.; Galvain, S.; Carat, F., and Sicard, H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000 Mar; 121(3):229-34.
25. Aneja, S. and Newton, R. W. Newer anti-epileptic drugs. *Indian J Pediatr*. 1996 Mar-1996 Apr 30; 63(2):233-41.
26. Anker, J. N. van der. Geneesmiddelen onderzoek bij kinderen. 2000 Nov; 34, (11b).
27. Antibiotica commissie UMC St Radboud Nijmegen. Richtlijnen gebruik antimicrobiele middelen. 2001.
28. Arguedas, A.; Loaiza, C.; Rodriguez, F.; Herrera, M. L., and Mohs, E. Comparative trial of 3 days of azithromycin versus 10 days of clarithromycin in the treatment of children with acute otitis media with effusion. *J Chemother*. 1997 Feb; 9(1):44-50.
29. Arnold, L. E.; Aman, M. G.; Martin, A.; Collier-Crespin, A.; Vitiello, B.; Tierney, E.; Asarnow, R.; Bell-Bradshaw, F.; Freeman, B. J.; Gates-Ulanet, P.; Klin, A.; McCracken, J. T.; McDougall, C. J.; McGough, J. J.; Posey, D. J.; Scahill, L.; Swiezy, N. B.; Ritz, L., and Volkmar, F. Assessment in multisite randomized clinical trials of patients with autistic disorder: the Autism RUPP Network. *Research Units on Pediatric Psychopharmacology. J Autism Dev Disord*. 2000 Apr; 30(2):99-111.
30. Aronovitz, G. A multicenter, open label trial of azithromycin vs. amoxicillin/ clavulanate for the management of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 Sep; 15(9 Suppl):S15-9.
31. ---. Treatment of upper and lower respiratory tract infections: clinical trials with cefprozil. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Aug; 17(8 Suppl):S83-8.
32. ---. Treatment of upper and lower respiratory tract infections: clinical trials with cefprozil. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Aug; 17(8 Suppl):S83-8.
33. ---. Treatment of upper and lower respiratory tract infections: clinical trials with cefprozil. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Aug; 17(8 Suppl):S83-8.
34. ---. Treatment of upper and lower respiratory tract infections: clinical trials with cefprozil. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Aug; 17(8 Suppl):S83-8.
35. Aronovitz, G. H. Antimicrobial therapy of acute otitis media: review of treatment recommendations. *Clin Ther*. 2000 Jan; 22(1):29-39.

36. ---. Antimicrobial therapy of acute otitis media: review of treatment recommendations. *Clin Ther.* 2000 Jan; 22(1):29-39.
37. Arroll, Bruce and Kenealy, Timothy. Antibiotics for acute bronchitis. *BMJ.* 2001 Apr 21; 322(7292):939-940.
38. Asch, S. Diabetes Mellitus. 1997 Nov: 165-179.
39. Ashworth, L. Medication use in the hypothyroid patient. *Home Care Provid.* 1996 Mar-1996 Apr 30; 1(2):97-9.
40. Asmus, M. J.; Weinberger, M. M.; Milavetz, G.; Marshik, P.; Teresi, M. E., and Hendeles, L. Apparent decrease in population clearance of theophylline: implications for dosage. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Nov; 62(5):483-9.
41. Autret-Leca, E.; Jonville-Bera, A. P., and Yavo, J. C. [Prescription writing: impact of neonatal pharmacological data]. *Ann Dermatol Venereol.* 1999 Dec; 126(12):922-6.
42. Avenel, S.; Bomkratz, A.; Dassieu, G.; Janaud, J. C., and Danan, C. [The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit]. *Arch Pediatr.* 2000 Feb; 7(2):143-7.
43. Ballard, S.; Bolan, M.; Burton, M.; Snyder, S.; Pasterczyk-Seabolt, C., and Martin, D. The neurological basis of attention deficit hyperactivity disorder. *Adolescence.* 1997 Winter; 32(128):855-62.
44. Baren, M. Managing ADHD. *Contemp Pediatr.* 1994 Dec; 11(12):29-30, 33-4, 37-8 passim.
45. Barron, T. F.; Hunt, S. L.; Hoban, T. F., and Price, M. L. Lamotrigine monotherapy in children. *Pediatr Neurol.* 2000 Aug; 23(2):160-3.
46. Barry, P. W. and O'Callaghan, C. An in vitro analysis of the output of budesonide from different nebulizers. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Dec; 104(6):1168-73.
47. ---. Nebuliser therapy in childhood. *Thorax.* 1997 Apr; 52 Suppl 2:S78-88.
48. Bastiaens, L. Pediatric psychopharmacology in a capitated managed care system: how do patients fare? *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1998; 8(2):115-24.
49. Baumgaertel, A. Alternative and controversial treatments for attention- deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am.* 1999 Oct; 46(5):977-92.
50. Becker, A. Clinical evidence with montelukast in the management of chronic childhood asthma. *Drugs.* 2000a; 59 Suppl 1:29-34; discussion 43-5.
51. ---. Leukotriene receptor antagonists: efficacy and safety in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2000b Aug; 30(2):183-6.
52. Bemt, P. M. L. A. van den; Draaisma, J. M. T.; Fischer-Steenvoorden, M. G. J., and Verzijl, J. M. Bijwerkingen bij kinderen: een ondergeschoven kind? 1997; 132, (14): 439-44.
53. Bendall, C. The Prescription and Supply of Drugs in Children from a Legal Viewpoint. 1999; 3.
54. Bennett, F. C.; Brown, R. T.; Craver, J., and Anderson, D. Stimulant medication for the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am.* 1999 Oct; 46(5):929-44, vii.
55. Berg, A. T.; Levy, S. R.; Testa, F. M., and Shinnar, S. Treatment of newly diagnosed pediatric epilepsy: a community-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999 Dec; 153(12):1267-71.
56. Berg, H. van den. De behandeling van maligniteiten en bijkomende problemen bij kinderen. 1998 Jun; 32, (6).

57. Berlin, C. M. Jr. Advances in pediatric pharmacology and toxicology. *Adv Pediatr.* 1997; 44:545-74.
58. ---. Advances in pediatric pharmacology and toxicology. *Adv Pediatr.* 1997; 44:545-74.
59. ---. Advances in pediatric pharmacology, therapeutics, and toxicology. *Adv Pediatr.* 2001; 48:439-64.
60. ---. Challenges in conducting pediatric drug trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep; 106(3 Suppl):S125-7.
61. Berman, S. Management of acute and chronic otitis media in pediatric practice. *Curr Opin Pediatr.* 1995 Oct; 7(5):513-22.
62. Bernard, S.; Enayati, A.; Redwood, L.; Roger, H., and Binstock, T. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses.* 2001 Apr; 56(4):462-71.
63. Bettschart, W. [Epilepsy from the pediatric and adolescent psychiatric viewpoint]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1988; 139(4):5-14.
64. Bhave, S. Y. Approach to recurrent respiratory infections. *Indian J Pediatr.* 2001 Apr; 68 Suppl 2:S26-32.
65. Biederman, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl 7:4-16.
66. ---. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl 7:4-16.
67. Biederman, J.; Mick, E.; Bostic, J. Q.; Prince, J.; Daly, J.; Wilens, T. E.; Spencer, T.; Garcia-Jetton, J.; Russell, R.; Wozniak, J., and Faraone, S. V. The naturalistic course of pharmacologic treatment of children with maniclike symptoms: a systematic chart review. *J Clin Psychiatry.* 1998 Nov; 59(11):628-37; quiz 638.
68. Biederman, J.; Wilens, T.; Mick, E.; Faraone, S. V.; Weber, W.; Curtis, S.; Thornell, A.; Pfister, K.; Jetton, J. G., and Soriano, J. Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997 Jan; 36(1):21-9.
69. Biederman, J.; Wilens, T.; Mick, E.; Milberger, S.; Spencer, T. J., and Faraone, S. V. Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry.* 1995 Nov; 152(11):1652-8.
70. Bijl, D.; Van Sonderen, E., and Haaijer-Ruskamp, F. M. Prescription changes and drug costs at the interface between primary and specialist care. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Jun; 54(4):333-6.
71. Birmaher, B.; Yelovich, A. K., and Renaud, J. Pharmacologic treatment for children and adolescents with anxiety disorders. *Pediatr Clin North Am.* 1998 Oct; 45(5):1187-204.
72. Bisgaard, H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma.* 1997; 34(6):443-67.
73. ---. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2000 Mar; 29(3):221-34.
74. Bisgaard, H.; Gillies, J.; Groenewald, M., and Maden, C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jul; 160(1):126-31.
75. Blaho, K.; Winbery, S., and Merigian, K. Pharmacological considerations for the pediatric patient. *Optom Clin.* 1996; 5(2):61-90.

76. Blake, K.; Pearlman, D. S.; Scott, C.; Wang, Y.; Stahl, E., and Arledge, T. Prevention of exercise-induced bronchospasm in pediatric asthma patients: a comparison of salmeterol powder with albuterol. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 Feb; 82(2):205-11.
77. Block, S. L. Management of acute otitis media in the 1990s: the decade of resistant pneumococcus. *Paediatr Drugs.* 1999 Jan-1999 Mar 31; 1(1):31-50.
78. ---. Strategies for dealing with amoxicillin failure in acute otitis media. *Arch Fam Med.* 1999 Jan-1999 Feb 28; 8(1):68-78.
79. Bluestone, C. D. Role of surgery for otitis media in the era of resistant bacteria. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Nov; 17(11):1090-8; discussion 1099-100.
80. Blumer, J. L. Fundamental basis for rational therapeutics in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Dec; 18(12):1130-40.
81. Bonati, M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. *J Clin Pharmacol.* 1994 Apr; 34(4):300-5.
82. Bonati, M.; Choonara, I.; Hoppu, K.; Pons, G., and Seyberth, H. Closing the gap in drug therapy. *Lancet.* 1999 May 8; 353(9164):1625.
83. Bonati, M.; Impicciatore, P., and Pandolfini, C. Registering clinical trials. Register of clinical trials in children must be set up. *BMJ.* 2000 May 13; 320(7245):1339-40.
84. Bostic, J. Q.; Wilens, T.; Spencer, T., and Biederman, J. Juvenile mood disorders and office psychopharmacology. *Pediatr Clin North Am.* 1997 Dec; 44(6):1487-503.
85. Boulet, L. P.; Bai, T. R.; Becker, A.; Berube, D.; Beveridge, R.; Bowie, D. M.; Chapman, K. R.; Cote, J.; Cockcroft, D.; Ducharme, F. M.; Ernst, P.; FitzGerald, J. M.; Kovesi, T.; Hodder, R. V.; O'Byrne, P.; Rowe, B.; Sears, M. R.; Simons, F. E., and Spier, S. What is new since the last (1999) Canadian Asthma Consensus Guidelines? *Can Respir J.* 2001 Mar-2001 Apr 30; 8 Suppl A:5A-27A.
86. Bourgeois, B. F. Antiepileptic drugs in pediatric practice. *Epilepsia.* 1995; 36 Suppl 2:S34-45.
87. ---. New antiepileptic drugs. *Curr Opin Pediatr.* 1996 Dec; 8(6):543-8.
88. ---. New antiepileptic drugs in children: which ones for which seizures? *Clin Neuropharmacol.* 2000 May-2000 Jun 30; 23(3):119-32.
89. Breittkreutz, J.; Wesse, T., and Boos, J. Dosage Forms for Peroral Drug Administration to Children. 1999; 3.
90. Bronsky, E. A.; Pearlman, D. S.; Pobiner, B. F.; Scott, C.; Wang, Y., and Stahl, E. Prevention of exercise-induced bronchospasm in pediatric asthma patients: A comparison of two salmeterol powder delivery devices. *Pediatrics.* 1999 Sep; 104(3 Pt 1):501-6.
91. Brook, C G D. Growth hormone: panacea or punishment for short stature? *BMJ.* 1997 Sep 20; 315(7110):692-693.
92. Brooks, I.; Gooch, W. M. 3rd; Jenkins, S. G.; Pichichero, M. E.; Reiner, S. A.; Sher, L., and Yamauchi, T. Medical management of acute bacterial sinusitis. Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000 May; 182:2-20.
93. ---. Medical management of acute bacterial sinusitis. Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000 May; 182:2-20.
94. Brown, R. Behavioral issues in asthma management. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32(S21):26-30.



95. Browning, G G; Ioannidis, John P A; de Ferranti, Sarah D; Barza, Michael, and Lau, Joseph. Antibiotics for acute sinusitis in general practice. *BMJ*. 1999 Jun 12; 318(7198):1623.
96. Bruijn, E. M. de. Alleen maar contra-Indicaties. 1997; 52, 124.
97. Buck, M. L. Preventing Medication Errors in Children. 1999; 5, (10).
98. Buckley, P. F. and Schulz, S. C. Clozapine and risperidone: refining and extending their use. *Harv Rev Psychiatry*. 1996 Nov-1996 Dec 31; 4(4):184-99.
99. Buncher, P. C. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a diagnosis for the '90s. *Nurse Pract*. 1996 Jun; 21(6):43-6, 52, 54 passim; quiz 63-5.
100. Caffarelli, C.; Sensi, L. G.; Marcucci, F., and Cavagni, G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy*. 2000 Dec; 55(12):1142-7.
101. Caione, P.; Arena, F.; Biraghi, M.; Cigna, R. M.; Chendi, D.; Chiozza, M. L.; De Lisa, A.; De Grazia, E.; Fano, M.; Formica, P.; Garofalo, S.; Gramenzi, R.; von Heland, M.; Lanza, P.; Lanza, T.; Maffei, S.; Manieri, C.; Merlini, E.; Miano, L.; Nappo, S.; Pagliarulo, A.; Paolini Paoletti, F.; Pau, A. C.; Porru, D.; Artibani, W., and et, a. I. Nocturnal enuresis and daytime wetting: a multicentric trial with oxybutynin and desmopressin. *Eur Urol*. 1997; 31(4):459-63.
102. Calpin, C.; Macarthur, C.; Stephens, D.; Feldman, W., and Parkin, P. C. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Oct; 100(4):452-7.
103. Calvo, G. M.; Calvo, A. M.; Marin, H. F., and Moya, G. J. Is it useful to add an anticholinergic treatment to beta 2-adrenergic medication in acute asthma attack? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998 Jan-1998 Feb 28; 8(1):30-4.
104. Cameron, M. Medication for Disorders of Overactivity and Attention. 1998; 2.
105. Campbell, H.; Surry, S. A., and Royle, E. M. A review of randomised controlled trials published in Archives of Disease in Childhood from 1982-96. *Arch Dis Child*. 1998 Aug; 79(2):192-7.
106. Campbell, M. and Cueva, J. E. Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: a review of the past seven years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Sep; 34(9):1124-32.
107. ---. Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: a review of the past seven years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995a Sep; 34(9):1124-32.
108. ---. Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: a review of the past seven years. Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995b Oct; 34(10):1262-72.
109. Cantani, A.; Arcese, G.; Lucenti, P.; Gagliesi, D., and Bartolucci, M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997 Mar-1997 Apr 30; 7(2):90-7.
110. Capriles-Behrens, E.; Caplin, J., and Sanchez-Borges, M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000 Sep-2000 Oct 31; 10(5):277-9.
111. Caramia, G.; Franceschini, F.; Cimorelli, Z. A.; Ciocchi, M. S.; Gagliardini, R., and Ruffini, E. The efficacy of E.P.D., a new immunotherapy, in the treatment of allergic diseases in children. *Allerg Immunol (Paris)*. 1996 Nov; 28(9):308-10.
112. Carlson, L. H. and Fall, P. A. Otitis media: an update. *J Pediatr Health Care*. 1998 Nov-1998 Dec 31; 12(6 Pt 1):313-9.

113. Cassidy, L. J. and Jellinek, M. S. Approaches to recognition and management of childhood psychiatric disorders in pediatric primary care. *Pediatr Clin North Am.* 1998 Oct; 45(5):1037-52.
114. Cates, Christopher. An evidence based approach to reducing antibiotic use in children with acute otitis media: controlled before and after study. *BMJ.* 1999 Mar 13; 318(7185):715-716.
115. Chalumeau, M.; Treluyer, J. M.; Salanave, B.; Assathiany, R.; Cheron, G.; Crocheton, N.; Rougeron, C.; Mares, M.; Breart, G., and Pons, G. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child.* 2000 Dec; 83(6):502-5.
116. Chan, P. W. and DeBruyne, J. A. Parental concern towards the use of inhaled therapy in children with chronic asthma. *Pediatr Int.* 2000 Oct; 42(5):547-51.
117. Cherland, E. and Fitzpatrick, R. Psychotic side effects of psychostimulants: a 5-year review. *Can J Psychiatry.* 1999 Oct; 44(8):811-3.
118. Chez, M. G.; Buchanan, C. P.; Bagan, B. T.; Hammer, M. S.; McCarthy, K. S.; Ovrutskaya, I.; Nowinski, C. V., and Cohen, Z. S. Secretin and autism: a two-part clinical investigation. *J Autism Dev Disord.* 2000 Apr; 30(2):87-94.
119. Choonara, I. Clinical trials of medicines in children. *BMJ.* 2000 Nov 4; 321(7269):1093-4.
120. Choonara, I. Essential drugs for infants and children: European perspective. *Pediatrics.* 1999 Sep; 104(3 Pt 2):606.
121. Choonara, I. How to Harm Children in Hospital A Guide for Junior Doctors. 1999; 3.
122. Choonara, I. and Conroy, S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf.* 2002; 25(1):1-5.
123. ---. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf.* 2002; 25(1):1-5.
124. Choonara, I. and Dunne, J. Licensing of medicines. *Arch Dis Child.* 1998 May; 78(5):402-3.
125. Choonara, I.; Gill, A., and Nunn, A. Drug toxicity and surveillance in children. *Br J Clin Pharmacol.* 1996 Oct; 42(4):407-10.
126. Choonara, I. and Nunn, A. J. Should the treatment of children be evidence-based? 1999; 3, 2-3.
127. Chou, K. J.; Cunningham, S. J., and Crain, E. F. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995 Feb; 149(2):201-5.
128. Ciarallo, L.; Sauer, A. H., and Shannon, M. W. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 1996 Dec; 129(6):809-14.
129. Clarkson, A.; Ingleby, E.; Choonara, I.; Bryan, P., and Ariett, P. A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions. *Arch Dis Child.* 2001 Apr; 84(4):337-9.
130. Clemente, E.; Solli, R.; Mei, V.; Cera, R.; Caramia, G.; Carnelli, V.; Ruffini, E.; Venturoli, V., and Corsini, A. Therapeutic efficacy and safety of pidotimod in the treatment of urinary tract infections in children. *Arzneimittelforschung.* 1994 Dec; 44(12A):1490-4.
131. College voor Zorgverzekeringen (CVZ). *Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001.* 2000.
132. Collett-Solberg, P. F. Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice, part 2. *Clin Pediatr (Phila).* 2001 Mar; 40(3):125-32.

133. Collier, J. Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Jul; 48(1):5-8.
134. Collins, P. L.; Whitehead, S. S.; Bukreyev, A.; Fearn, R.; Teng, M. N.; Juhasz, K.; Chanock, R. M., and Murphy, B. R. Rational design of live-attenuated recombinant vaccine virus for human respiratory syncytial virus by reverse genetics. *Adv Virus Res*. 1999; 54:423-51.
135. Comisso, R.; Romero-Orellano, F.; Montanaro, P. B.; Romero-Moroni, F., and Romero-Diaz, R. Acute otitis media: bacteriology and bacterial resistance in 205 pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000 Nov 30; 56(1):23-31.
136. Connor, D. F.; Ozbayrak, K. R.; Harrison, R. J., and Melloni, R. H. Jr. Prevalence and patterns of psychotropic and anticonvulsant medication use in children and adolescents referred to residential treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1998; 8(1):27-38.
137. Conroy, S. Developments in Relation to Unlicensed and Off-Label Drug Use. 1998a; 2.
138. Conroy, S. Unlicensed and off label drug use for paediatric patients. Optimal dosing schedules with gentamicin are needed for premature neonates. *BMJ*. 1998b; 317(7152):204-5.
139. Conroy, S.; Choonara, I.; Impicciatore, P.; Mohn, A.; Arnell, H.; Rane, A.; Knoepfel, C.; Seyberth, H.; Pandolfini, C.; Raffaelli, M. P.; Rocchi, F.; Bonati, M.; Jong, G.; de Hoog, M., and van den Anker, J. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ*. 2000 Jan 8; 320(7227):79-82.
140. ---. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ*. 2000 Jan 8; 320(7227):79-82.
141. Conroy, S.; McIntyre, J., and Choonara, I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999 Mar; 80(2):F142-4; discussion F144-5.
142. ---. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999 Mar; 80(2):F142-4; discussion F144-5.
143. Conroy, S.; McIntyre, J.; Choonara, I., and Stephenson, T. Drug trials in children: problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Feb; 49(2):93-7.
144. Conroy, S. and Peden, V. Unlicensed and off-label analgesic use in paediatric pain management. *Paediatr Anaesth*. 2001 Jul; 11(4):431-6.
145. Coste, Joel; Letrait, Muriel; Carel, Jean Claude; Tresca, Jean Pierre; Chatelain, Pierre; Rochiccioli, Pierre; Chaussain, Jean Louis, and Job, Jean Claude. Long term results of growth hormone treatment in France in children of short stature: population, register based study. *BMJ*. 1997 Sep 20; 315(7110):708-713.
146. Cote, C. J.; Karl, H. W.; Notterman, D. A.; Weinberg, J. A., and McCloskey, C. Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation. *Pediatrics*. 2000 Oct; 106(4):633-44.
147. Craven, D.; Kerckmar, C. M.; Myers, T. R.; O'riordan, M. A.; Golonka, G., and Moore, S. Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr*. 2001 Jan; 138(1):51-58.
148. Cummings, E. A.; Reid, G. J.; Finley, G. A.; McGrath, P. J., and Ritchie, J. A. Prevalence and source of pain in pediatric inpatients. *Pain*. 1996 Nov; 68(1):25-31.
149. Cuttler, L.; Silvers, J. B.; Singh, J.; Marrero, U.; Finkelstein, B.; Tannin, G., and Neuhauser, D. Short stature and growth hormone therapy. A national study of physician recommendation patterns. *JAMA*. 1996 Aug 21; 276(7):531-7.

150. Cyr, M. and Brown, C. S. Current drug therapy recommendations for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs*. 1998 Aug; 56(2):215-23.
151. Dagan, R. Clinical significance of resistant organisms in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Apr; 19(4):378-82.
152. ---. Treatment of acute otitis media - challenges in the era of antibiotic resistance. *Vaccine*. 2000 Dec 8; 19 Suppl 1:S9-S16.
153. Dagan, R.; Leibovitch, E.; Fliss, D. M., and Leiberman, A. Treatment failures in otitis media--what can we learn? *Ear Nose Throat J*. 1998 Jun; 77(6 Suppl):16-9; discussion 20-1.
154. ---. Treatment failures in otitis media--what can we learn? *Ear Nose Throat J*. 1998 Jun; 77(6 Suppl):16-9; discussion 20-1.
155. Dagan, R.; Leibovitz, E.; Leiberman, A., and Yagupsky, P. Clinical significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 May; 19(5 Suppl):S57-65.
156. Dahl-Jorgensen, K. Modern insulin therapy in children and adolescents. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Jan; 88(427):25-30.
157. Daly, J. M. and Wilens, T. The use of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1998 Oct; 45(5):1123-35.
158. Damberg, C. and Kamberg, C. Asthma. 1997 Nov: 43-71.
159. Damoiseaux, Roger A M J; van Balen, Frank A M; Hoes, Arno W; Verhelj, Theo J M, and de Melker, Ruut A. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ*. 2000 Feb 5; 320(7231):350-354.
160. Damrikamlert, L.; Jauregui, A. C., and Kzadri, M. Efficacy and safety of amoxycillin/clavulanate (Augmentin) twice daily versus three times daily in the treatment of acute otitis media in children. The Augmentin 454 Study Group. *J Chemother*. 2000 Feb; 12(1):79-87.
161. Dash, R. J.; Muralidharan, R., and Talwar, V. Growth hormone therapy. *J Assoc Physicians India*. 1999 Apr; 47(4):417-25.
162. de Benedictis, F. M.; Tuteri, G.; Pazzelli, P.; Niccoli, A.; Mezzetti, D., and Vaccaro, R. Salmeterol in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: comparison of two doses. *Eur Respir J*. 1996 Oct; 9(10):2099-103.
163. De Boeck, K.; Alifler, M., and Warnier, G. Is the correct use of a dry powder inhaler (Turbohaler) age dependent? *J Allergy Clin Immunol*. 1999 May; 103(5 Pt 1):763-7.
164. de Ferranti, Sarah D; Ioannidis, John P A; Lau, Joseph; Anninger, William V, and Barza, Michael. Are amoxycillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ*. 1998 Sep 5; 317(7159):632-637.
165. De Jong, R. ; Fleer, A.; de Groot, R., and Janknegt, R. et al. Blauwdruk Pediatrische Antimicrobiele Therapie. Zeist, Glaxo Wellcome BV. 1995; 1e druk.
166. De Meyre, Marc. Management of sinusitis. *BMJ*. 1995 Mar 11; 310(6980):670.
167. Del Mar, Christopher B; Glasziou, Paul P, and Hayem, Mauricio. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ*. 1997 May 24; 314(7093):1526.
168. Del Rio-Navarro, B.; Gazca-Aguilar, A.; Quibrera Matienzo, J. A.; Rodriguez Galvan, Y., and Sienra-Monge, J. J. Metabolic and electrocardiographic effects of albuterol in pediatric asthmatic patients treated in an emergency room setting. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1999 Jan-1999 Feb 28; 27(1):18-23.

169. Delgado Iribarnegaray, M. F.; Santo Buellega, D.; Garcia Sanchez, M. J.; Otero, M. J.; Falcao, A. C., and Dominguez-Gil, A. Carbamazepine population pharmacokinetics in children: mixed-effect models. *Ther Drug Monit.* 1997 Apr; 19(2):132-9.
170. Diav-Citrin, O.; Ratnapalan, S.; Grouhi, M.; Rolfman, C., and Koren, G. Medication errors in paediatrics: a case report and systematic review of risk factors. *Paediatr Drugs.* 2000 May-2000 Jun 30; 2(3):239-42.
171. Dodson, W. E. and Bourgeois, B. F. Pharmacology and therapeutic aspects of antiepileptic drugs in pediatrics. *J Child Neurol.* 1994 Oct; 9 Suppl 2:1-7.
172. Dohar, J. E.; Alper, C. M.; Rose, E. A.; Doyle, W. J.; Casselbrant, M. L.; Kenna, M. A., and Bluestone, C. D. Treatment of chronic suppurative otitis media with topical ciprofloxacin. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998 Oct; 107(10 Pt 1):865-71.
173. Donner, E. J.; Smith, C. R., and Snead, O. C. 3rd. Sudden unexplained death in children with epilepsy. *Neurology.* 2001 Aug 14; 57(3):430-4.
174. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr.* 1995 Dec; 127(6):857-67.
175. Ducharme, F. M. and Davis, G. M. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and frequent low doses of salbutamol in the management of mild and moderate acute pediatric asthma. *J Pediatr.* 1998 Oct; 133(4):479-85.
176. Duchini, A.; Hendry, R. M.; Redfield, D. C., and Pockros, P. J. Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000 Sep; 6(5):531-42.
177. Duchowny, M.; Pellock, J. M.; Graf, W. D.; Billard, C.; Gilman, J.; Casale, E.; Womble, G.; Risner, M., and Manasco, P. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. *Neurology.* 1999 Nov 10; 53(8):1724-31.
178. Dussault, J. H. Screening for congenital hypothyroidism. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Mar; 40(1):117-23.
179. Edelson, S. B. and Cantor, D. S. Autism: xenobiotic influences. *Toxicol Ind Health.* 1998 Jul-1998 Aug 31; 14(4):553-63.
180. el Desoky, E.; Ghazal, M. H.; Mohamed, M. A., and Klotz, U. Disposition of intravenous theophylline in asthmatic children: Bayesian approach vs direct pharmacokinetic calculations. *Jpn J Pharmacol.* 1997 Sep; 75(1):13-20.
181. Elia, J. Drug treatment for hyperactive children. Therapeutic guidelines. *Drugs.* 1993 Nov; 46(5):863-71.
182. Elterman, R. D.; Glauser, T. A.; Wyllie, E.; Relfe, R.; Wu, S. C., and Pledger, G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology.* 1999 Apr 22; 52(7):1338-44.
183. Emma Kinderziekenhuis Academisch Medisch Centrum Amsterdam. Kinder Formularium EKZ AMC 2000. 2000.
184. Englund, J. A.; Piedra, P. A., and Whimbey, E. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses in immunocompromised patients. *Am J Med.* 1997 Mar 17; 102(3A):61-70; discussion 75-6.
185. Engqvist, U. and Rydelius, P. A. [What happens with child and adolescent psychiatric patients? Cooperation between pediatrics and psychiatry is required]. *Lakartidningen.* 2000 Jun 7; 97(23):2856-61.

186. Eseverri, J. L.; Cozzo, M.; Marin, A. M., and Botey, J. [Epidemiology and chronology of allergic diseases and their risk factors]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1998 May-1998 Jun 30; 26(3):90-7.
187. Europe Economics. Paediatric trials and intellectual property incentives in the EU. 2001 May; A report by Europe Economics for Merck Sharpe and Dohme Inc:1-73.
188. Evenden, J. Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol*. 1999; 13(2):180-92.
189. Everard, M. L. Management of asthma in childhood. *J Pharm Pharmacol*. 1997 May; 49 Suppl 3:45-50.
190. Fagot-Campagna, A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13 Suppl 6:1395-402.
191. Fagot-Campagna, Anne; Narayan, K M Venkat, and Imperatore, Giuseppina. Type 2 diabetes in children. *BMJ*. 2001 Feb 17; 322(7283):377-378.
192. Fahey, Tom; Sharp, Deborah; Majeed, Azeem, and Harris, Tess. Acute otitis media in children. *BMJ*. 1998 Feb 14; 316(7131):630a.
193. Faraone, S. V.; Biederman, J.; Spencer, T.; Wilens, T.; Seidman, L. J.; Mick, E., and Doyle, A. E. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biol Psychiatry*. 2000 Jul 1; 48(1):9-20.
194. Faraone, S. V.; Biederman, J.; Spencer, T. J., and Wilens, T. E. The drug-placebo response curve: a new method for assessing drug effects in clinical trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Dec; 20(6):673-9.
195. Faraone, S. V.; Pliszka, S. R.; Olvera, R. L.; Skolnik, R., and Biederman, J. Efficacy of Adderall and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a reanalysis using drug-placebo and drug-drug response curve methodology. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001 Summer; 11(2):171-80.
196. Fawcett, J. P.; Boulton, D. W.; Jiang, R., and Woods, D. J. Stability of hydrocortisone oral suspensions prepared from tablets and powder. *Ann Pharmacother*. 1995 Oct; 29(10):987-90.
197. Ferrante, S. and Painter, E. Continuous nebulization: a treatment modality for pediatric asthma patients. *Pediatr Nurs*. 1995 Jul-1995 Aug 31; 21(4):327-31.
198. Findling, R. L. and Dogin, J. W. Psychopharmacology of ADHD: children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 Suppl 7:42-9.
199. Findling, R. L.; Grcevich, S. J.; Lopez, I., and Schulz, S. C. Antipsychotic medications in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 Suppl 9:19-23.
200. Fink, R. J. Pediatric asthma: "Real world" measures of effectiveness. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32(S21):31-7.
201. Fiocchi, A.; Riva, E.; Santini, I.; Bernardo, L.; Sala, M., and Mirri, G. P. Effect of nedocromil sodium on bronchial hyperreactivity in children with nonatopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997 Dec; 79(6):503-6.
202. Fish, L. and Lung, C. L. Adherence to asthma therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Jun; 86(6 Suppl 1):24-30.  
Notes: CORPORATE NAME: The Antileukotriene Working Group.
203. Fisk, N. M. and Shennan, A. H. Litigation and prescribing drugs for unlicensed indications. *Lancet*. 1993 May 8; 341(8854):1218.
204. Fitzgerald, M. Unlicensed and off label drug use for children with child psychiatric problems. *Ir Med J*. 1999 Mar; 92(2):284.

205. Fitzgerald, M. A. Acute otitis media in an era of drug resistance: implications for NP practice. *Nurse Pract.* 1999 Oct; 24(10 Suppl):10-4.
206. Flenniken, M. C. Psychotropic prescriptive patterns among nurse practitioners in nonpsychiatric settings. *J Am Acad Nurse Pract.* 1997 Mar; 9(3):117-21.
207. Flouvat, B. [Pharmacokinetics of drugs in children]. *Therapie.* 1989 Mar-1989 Apr 30; 44(2):129-32.
208. Flynn, C. A.; Griffin, G., and Tudiver, F. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 2:CD001727.
209. Food and Drug Administration. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients. 1998; 63, 66631-66672.
210. Formulariumsubcommissie Kindergeneeskunde. *Kinderformularium Emmakinderziekenhuis AMC* 2000. 2000.
211. Fox, G. N. Minimizing prescribing errors in infants and children. *Am Fam Physician.* 1996 Mar; 53(4):1319-25.
212. Froom, Jack; Culpepper, Larry; Jacobs, Max; DeMelker, Ruut A; Green, Larry A; van Buchem, Louk; Grob, Paul, and Heeren, Timothy. Antimicrobials for acute otitis media? a review from the International primary care network. *BMJ.* 1997 Jul 12; 315(7100):98-102.
213. Fuglsang, G.; Agertoft, L.; Vikre-Jorgensen, J., and Pedersen, S. Influence of budesonide on the response to inhaled terbutaline in children with mild asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 1995 May; 6(2):103-8.
214. Fuglsang, G.; Vikre-Jorgensen, J.; Agertoft, L., and Pedersen, S. Effect of salmeterol treatment on nitric oxide level in exhaled air and dose-response to terbutaline in children with mild asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1998 May; 25(5):314-21.
215. Fulton, B. and Perry, C. M. Cefpodoxime proxetil: a review of its use in the management of bacterial infections in paediatric patients. *Paediatr Drugs.* 2001; 3(2):137-58.
216. Gadow, K. D. Clinical issues in child and adolescent psychopharmacology. *J Consult Clin Psychol.* 1991 Dec; 59(6):842-52.
217. ---. An overview of three decades of research in pediatric psychopharmacoepidemiology. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1997; 7(4):219-36.
218. Gaitan, E. and Cooper, D. S. Primary hypothyroidism. *Curr Ther Endocrinol Metab.* 1997; 6:94-8.
219. Garcia-Marcos, L. and Schuster, A. Antileukotrienes in asthma: present situation. *Expert Opin Pharmacother.* 2001 Mar; 2(3):441-66.
220. ---. New perspectives for asthma treatment: anti-leukotriene drugs. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999 May; 10(2):77-88.
221. Garland, E. J. Pharmacotherapy of adolescent attention deficit hyperactivity disorder: challenges, choices and caveats. *J Psychopharmacol.* 1998; 12(4):385-95.
222. Gatley, S. J.; Volkow, N. D.; Gifford, A. N.; Fowler, J. S.; Dewey, S. L.; Ding, Y. S., and Logan, J. Dopamine-transporter occupancy after intravenous doses of cocaine and methylphenidate in mice and humans. *Psychopharmacology (Berl).* 1999 Sep 1; 146(1):93-100.
223. Gavrilov, V.; Lifshitz, M.; Levy, J., and Gorodischer, R. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2000 Aug; 2(8):595-7.

224. Gebhardt, D. O. Oneigenlijk gebruik van geneesmiddelen. 1999; 134, 478-479.
225. ---. Over oneigenlijk gebruik van geneesmiddelen. 1996; 131, 358+856-857.
226. Geller, D. A.; Biederman, J.; Jones, J.; Shapiro, S.; Schwartz, S., and Park, K. S. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 1998 Jan-1998 Feb 28; 5(5):260-73.
227. Giacola, G. P. Incentive to study drugs in children and other governmental initiatives: will patients with asthma benefit? *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Sep; 106(3 Suppl):S118-24.
228. Gilbert, A. R.; Moore, G. J.; Keshavan, M. S.; Paulson, L. A.; Narula, V.; Mac Master, F. P.; Stewart, C. M., and Rosenberg, D. R. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 May; 57(5):449-56.
229. Gilbert, D. L.; Gartside, P. S., and Glauser, T. A. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol*. 1999 Sep; 14(9):602-9.
230. Gill, A. M.; Cousins, A.; Nunn, A. J., and Choonara, I. A. Opiate-induced respiratory depression in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 1996 Feb; 30(2):125-9.
231. Gill, A. M.; Leach, H. J.; Hughes, J.; Barker, C.; Nunn, A. J., and Choonara, I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatr*. 1995 Apr; 84(4):438-41.
232. Gillberg, C. Typical neuroleptics In child and adolescent psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 9 Suppl 1:I2-8.
233. Gillies, J. Overview of delivery system issues in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997 Sep; 15:55-8.
234. Glauser, T. A. Expanding first-line therapy options for children with partial seizures. *Neurology*. 2000; 55(11 Suppl 3):S30-7.
235. ---. Pediatric epilepsy syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 1995 Dec; 7(6):640-9.
236. ---. Preliminary observations on topiramate in pediatric epilepsies. *Epilepsia*. 1997; 38 Suppl 1:S37-41.
237. ---. Topiramate in the catastrophic epilepsies of childhood. *J Child Neurol*. 2000; 15 Suppl 1:S14-21.
238. ---. Topiramate use in pediatric patients. *Can J Neurol Sci*. 1998 Aug; 25(3):S8-12.
239. Glauser, T. A.; Miles, M. V.; Tang, P.; Clark, P.; McGee, K., and Doose, D. R. Topiramate pharmacokinetics in infants. *Epilepsia*. 1999 Jun; 40(6):788-91.
240. Glauser, T. A.; Nigro, M.; Sachdeo, R.; Pasteris, L. A.; Weinstein, S.; Abou-Khalil, B.; Frank, L. M.; Grinspan, A.; Guarino, T.; Bettis, D.; Kerrigan, J.; Geoffroy, G.; Mandelbaum, D.; Jacobs, T.; Mesenbrink, P.; Kramer, L., and D'Souza, J. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology*. 2000 Jun 27; 54(12):2237-44.
241. Glazener, C. M. and Evans, J. H. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 1:CD002911.
242. ---. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD002112.
243. ---. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3):CD002238.



244. ---. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3):CD002117.
245. Gnanalingham, M. G.; Newland, P., and Smith, C. P. Accuracy and reproducibility of low dose insulin administration using pen-injectors and syringes. *Arch Dis Child*. 1998 Jul; 79(1):59-62.
246. Goldman, L. S.; Genel, M.; Bezman, R. J., and Slanetz, P. J. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*. 1998 Apr 8; 279(14):1100-7.
247. Graeter, L. J. and Mortensen, M. E. Kids are different: developmental variability in toxicology. *Toxicology*. 1996 Jul 17; 111(1-3):15-20.
248. Graft, D.; Aaronson, D.; Chervinsky, P.; Kaiser, H.; Melamed, J.; Pedinoff, A.; Rosen, J. P.; Schenkel, E. J.; Vandewalker, M. L.; Keim, A.; Jensen, P. K.; Nolop, K., and Mesarina-Wicki, B. A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Oct; 98(4):724-31.
249. Grant, C. C.; Duggan, A. K., and DeAngelis, C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics*. 1995 Aug; 96(2 Pt 1):224-9.
250. Greenhill, L. L. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1992 Mar; 15(1):1-27.
251. ---. The use of psychotropic medication in preschoolers: indications, safety, and efficacy. *Can J Psychiatry*. 1998 Aug; 43(6):576-81.
252. Greenhill, L. L.; Pine, D.; March, J.; Birmaher, B., and Riddle, M. Assessment issues in treatment research of pediatric anxiety disorders: what is working, what is not working, what is missing, and what needs improvement. *Psychopharmacol Bull*. 1998; 34(2):155-64.
253. Groothoest, A. C. van and Vries, C. S. de. Kinderen zijn geen kleine volwassenen. Beter onderzoek naar geneesmiddelen voor kinderen noodzakelijk. 1999; 54, (47): 1643-5.
254. Gross-Tsur, V.; Manor, O.; van der Meere, J.; Joseph, A., and Shalev, R. S. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr*. 1997 Jan; 130(1):40-4.
255. Gunn, A. J.; Wake, M., and Cutfield, W. S. High and low dose initial thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*. 1996 Jun; 32(3):242-5.
256. Gupta, A. and Waldhauser, L. K. Adverse drug reactions from birth to early childhood. *Pediatr Clin North Am*. 1997 Feb; 44(1):79-92.
257. Gutglass, D. J.; Hampers, L.; Roosevelt, G.; Teoh, D.; Nimmagadda, S. R., and Krug, S. E. Undiluted albuterol aerosols in the pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2000 May; 105(5):E67.
258. Haaijer-Ruskamp, F. M. and Denig, P. Invloeden bij het kiezen van geneesmiddelen. 2001 Apr; 35, (4).
259. Hack, S. and Chow, B. Pediatric psychotropic medication compliance: a literature review and research-based suggestions for improving treatment compliance. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001 Spring; 11(1):59-67.
260. Hannemann, L. A. What is new in asthma: new dry powder inhalers. *J Pediatr Health Care*. 1999 Jul-1999 Aug 31; 13(4):159-65.

261. Harrigan, R. A.; Nathan, M. S., and Beattie, P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity, and treatment. *Ann Emerg Med.* 2001 Jul; 38(1):68-78.
262. Harrington, R.; Whittaker, J.; Shoebridge, P., and Campbell, F. Systematic review of efficacy of cognitive behaviour therapies in childhood and adolescent depressive disorder. 1998; 316, 1559-1563.
263. Harrison, C. J. Rational selection of antimicrobials for pediatric upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1995 Jul; 14(7 Suppl):S121-9.
264. Harrison, C. J. and Welch, D. F. Middle ear effusion amoxicillin concentrations in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Jul; 17(7):657-8.
265. ---. Middle ear effusion amoxicillin concentrations in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Jul; 17(7):657-8.
266. Hauffa, B. P.; Winter, A., and Stolecke, H. Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency. *Klin Padiatr.* 1997 Mar-1997 Apr 30; 209(2):71-7.
267. Hazell, P.; O'Connell, D.; Heathcote, D.; Robertson, J., and Henry, D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. 1995; 310, 897-901.
268. Hedlin, G. The role of immunotherapy in pediatric allergic disease. *Curr Opin Pediatr.* 1995 Dec; 7(6):676-82.
269. Hekster, Y. A.; Lisman, J. A.; Heijmenberg, G. M.; Koopmans, P. P., and Loenhout, J. W. A. van. Het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie. 2000 Dec; 34, (12).
270. Herman, D.; Garay, R., and Le Gal, M. A randomized double-blind placebo controlled study of azelastine nasal spray in children with perennial rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997 Feb 14; 39(1):1-8.
271. Herwig, J. [Type I diabetes mellitus in childhood and adolescence]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 1997 Jun; 91(3):233-42.
272. Hey, E. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000 Jan; 82(1):F77-8.
273. Hilborne, L. and Damberg, C. Otitis Media. 1997 Nov: 279-295.
274. Hindmarsh, P. C. and Brook, C. G. Compliance with growth hormone treatment - is it a problem? *Horm Res.* 1999; 51 Suppl 3:104-8.
275. Hoekstra, M. O. [Treatment of asthma in children; revised guidelines by pediatric pneumologists. Section of Pediatric Lung Diseases of the Dutch Association of Pediatric Medicine]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997 Nov 15; 141(46):2223-9.
276. Hogan, P. A. Atopic eczema in children: what to do when treatment fails to work. *Australas J Dermatol.* 1996 Aug; 37(3):119-22; quiz 123-4.
277. Hogan, Sarah C; Stratford, Kenneth J, and Moore, David R. Duration and recurrence of otitis media with effusion in children from birth to 3 years: prospective study using monthly otoscopy and tympanometry. *BMJ.* 1997 Feb 1; 314(7077):350.
278. Holland, K. D. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin.* 2001 May; 19(2):313-45.
279. Holmes, S. J.; Morrow, A. L., and Pickering, L. K. Child-care practices: effects of social change on the epidemiology of infectious diseases and antibiotic resistance. *Epidemiol Rev.* 1996; 18(1):10-28.

280. Holt, Shaun; Suder, Aneta; Weatherall, Mark; Cheng, Soo; Shirtcliffe, Philippa; Beasley, Richard, and Herxheimer, Andrew. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis Commentary: Dosage needs systematic and critical. *BMJ*. 2001 Aug 4; 323(7307):253.
281. Honkinen, Olli; Lehtonen, Olli-Pekka; Ruuskanen, Olli; Huovinen, Pentti, and Mertsola, Jussi. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ*. 1999 Mar 20; 318(7186):770-771.
282. Hoppe, J. E.; Blumenstock, G.; Grotz, W., and Selbmann, H. K. Compliance of German pediatric patients with oral antibiotic therapy: results of a nationwide survey. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Dec; 18(12):1085-91.
283. Hoppe, J. E. and Wahrenberger, C. Compliance of pediatric patients with treatment involving antibiotic suspensions: a pilot study. *Clin Ther*. 1999 Jul; 21(7):1193-201.
284. Horrigan, J. P. and Barnhill, L. J. Low-dose amphetamine salts and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000 Jun; 61(6):414-7.
285. Howenstine, M. S. and Eigen, H. Medical care of the adolescent with asthma. *Adolesc Med*. 2000 Oct; 11(3):501-19.
286. Hulihan, J. F. Seizures in special populations. Children, the elderly, and patients with coexistent medical illness. *Postgrad Med*. 1997 Jul; 102(1):165-8, 171-2, 175-6 passim.
287. ---. Seizures in special populations. Children, the elderly, and patients with coexistent medical illness. *Postgrad Med*. 1997 Jul; 102(1):165-8, 171-2, 175-6 passim.
288. Hunsinger, D. M.; Nguyen, T.; Zebraski, S. E., and Raffa, R. B. Is there a basis for novel pharmacotherapy of autism? *Life Sci*. 2000 Aug 25; 67(14):1667-82.
289. Hutchings, D. E. Issues of risk assessment: lessons from the use and abuse of drugs during pregnancy. *Neurotoxicol Teratol*. 1990 May-1990 Jun 30; 12(3):183-9.
290. Impicciatore, P.; Choonara, I.; Clarkson, A.; Provasi, D.; Pandolfini, C., and Bonati, M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jul; 52(1):77-83.
291. Impicciatore, P.; Pandolfini, C., and Bonati, M. Database could give children safer medicines. *Nature*. 2000 Jun 22; 405(6789):882.
292. Impicciatore, P.; Pandolfini, C.; Bosetti, C., and Bonati, M. Adverse Drug Reactions in Children: A Systematic Review of Published Case Reports. 1998; 2.
293. Jacobs, R. F. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Sep; 19(9):938-43.
294. Jadad, Alejandro R; Moher, Michael; Browman, George P; Booker, Lynda; Sigouin, Christopher; Fuentes, Mario, and Stevens, Robert. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ*. 2000 Feb 26; 320(7234):537-540.
295. Jalava, M. and Sillanpaa, M. Concurrent illnesses in adults with childhood-onset epilepsy: a population-based 35-year follow-up study. *Epilepsia*. 1996 Dec; 37(12):1155-63.
296. ---. Concurrent illnesses in adults with childhood-onset epilepsy: a population-based 35-year follow-up study. *Epilepsia*. 1996 Dec; 37(12):1155-63.
297. Jan, M. M. and Shaabat, A. O. Clobazam for the treatment of intractable childhood epilepsy. *Saudi Med J*. 2000 Jul; 21(7):622-4.
298. Jensen, P. S. Ethical and pragmatic issues in the use of psychotropic agents in young children. *Can J Psychiatry*. 1998 Aug; 43(6):585-8.

299. Jensen, P. S.; Bhatara, V. S.; Vitiello, B.; Hoagwood, K.; Feil, M., and Burke, L. B. Psychoactive medication prescribing practices for U.S. children: gaps between research and clinical practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 May; 38(5):557-65.
300. Jette, N. J.; Marson, A. G.; Kadir, Z. A., and Hutton, J. L. Topiramate for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001417.
301. Jew, R. K.; Gordin, P., and Lengetti, E. Clinical implications of i.v. drug administration in infants and children. *Crit Care Nurse*. 1997 Aug; 17(4):62-70.
302. ---. Clinical implications of i.v. drug administration in infants and children. *Crit Care Nurse*. 1997 Aug; 17(4):62-70.
303. Johansen, Helle Krogh; Gotzsche, Peter C; Osborne, Jonathan E; Nguyen, Rhys T; Hill-Smith, Ian; Del Mar, Chris; Glasziou, Paul, and Hayem, Mauricio. Antibiotics as initial treatment for children with acute otitis media. *BMJ*. 1997 Oct 4; 315(7112):879.
304. Johnson, A.; Giuffre, R. M., and O'Malley, K. ECG changes in pediatric patients on tricyclic antidepressants, desipramine, and imipramine. *Can J Psychiatry*. 1996 Mar; 41(2):102-6.
305. Jong, G. W.; van den Anker, J. N., and Choonara, I. FDAMA's written request list: medicines for children. *Lancet*. 2001 Feb 3; 357(9253):398.
306. Jonville, A. P.; Autret, E.; Bavoux, F.; Bertrand, P. P.; Barbier, P., and Gauchez, A. S. Characteristics of medication errors in pediatrics. *DICP*. 1991 Oct; 25(10):1113-8.
307. Kafetzis, D. A.; Astra, H., and Mitropoulos, L. Five-day versus ten-day treatment of acute otitis media with cefprozil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997 Apr; 16(4):283-6.
308. Kaplan, C. A. and Hussain, S. Use of drugs in child and adolescent psychiatry. *Br J Psychiatry*. 1995 Mar; 166(3):291-8.
309. Kaplan, S. L. Pediatric psychopharmacoeconomics: an introduction. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1997; 7(4):215-8.
310. Kappagoda, C.; Schell, D. N.; Hanson, R. M., and Hutchins, P. Clonidine overdose in childhood: implications of increased prescribing. *J Paediatr Child Health*. 1998 Dec; 34(6):508-12.
311. Kastelic, E. A.; Labellarte, M. J., and Riddle, M. A. Selective serotonin reuptake inhibitors for children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep*. 2000 Apr; 2(2):117-23.
312. Kauffman, R. E. and Kearns, G. L. Pharmacokinetic studies in paediatric patients. Clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinet*. 1992 Jul; 23(1):10-29.
313. Kaushal, R.; Bates, D. W.; Landrigan, C.; McKenna, K. J.; Clapp, M. D.; Federico, F., and Goldmann, D. A. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001 Apr 25; 285(16):2114-20.
314. Kaye, James A; Melero-Montes, Maria del Mar, and Jick, Hershel. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ*. 2001 Feb 24; 322(7284):460-463.
315. Kearney, C. A. and Silverman, W. K. A critical review of pharmacotherapy for youth with anxiety disorders: things are not as they seem. *J Anxiety Disord*. 1998 Mar-1998 Apr 30; 12(2):83-102.
316. Kearns, G. L. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Sep; 106(3 Suppl):S128-38.
317. Kearns, G. L. The paediatric pharmacology research unit network: proof of concept. 1999; 3, 9-14.

318. Kearns, G. L. Pharmacokinetics in infants and children. *Inflamm Bowel Dis.* 1998 May; 4(2):104-5; discussion 105-7.
319. Kearns, G. L. and Reed, M. D. Clinical pharmacokinetics in infants and children. A reappraisal. *Clin Pharmacokinet.* 1989; 17 Suppl 1:29-67.
320. Kearns, G. L. and Reed, M. D. Immediate action needed to improve labelling of prescription drugs for pediatric patients. 1997; 31, 249-251.
321. Keeley, Duncan. Higher dose inhaled corticosteroids in childhood asthma. *BMJ.* 2001 Mar 3; 322(7285):504-505.
322. Kemp, J. P. Role of leukotriene receptor antagonists in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2000 Aug; 30(2):177-82.
323. ---. Study designs and challenges in clinical studies conducted in infants and children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Oct; 104(4 Pt 2):184-90.
324. Kerr, E. Allergic Rhinitis. 1997 Nov: 37-43.
325. Kerr, E. and Schuster, M. Upper respiratory infections. 1997 Nov: 387-412.
326. Kim, K. K. and Frankel, L. R. The need for inotropic support in a subgroup of infants with severe life-threatening respiratory syncytial viral infection. *J Investig Med.* 1997 Oct; 45(8):469-73.
327. Kimko, H. C.; Cross, J. T., and Abernethy, D. R. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Dec; 37(6):457-70.
328. Klassen, A.; Miller, A.; Raina, P.; Lee, S. K., and Olsen, L. Attention-deficit hyperactivity disorder in children and youth: a quantitative systematic review of the efficacy of different management strategies. *Can J Psychiatry.* 1999 Dec; 44(10):1007-16.
329. Kleerekoper, M.; Schiebinger, R., and Gutai, J. P. Steroid therapy for adrenal disorders--getting the dose right. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Dec; 82(12):3923-5.
330. Klein, J. O. Role of nontypeable *Haemophilus influenzae* in pediatric respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Feb; 16(2 Suppl):S5-8.
331. Kleist, P. Pediatric drug development. *Applied Clinical Trials.* 2002; january:40-48.
332. Knight, M. Adverse drug reactions in neonates. *J Clin Pharmacol.* 1994 Feb; 34(2):128-35.
333. Knorr, B.; Holland, S.; Rogers, J. D.; Nguyen, H. H., and Reiss, T. F. Montelukast adult (10-mg film-coated tablet) and pediatric (5-mg chewable tablet) dose selections. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep; 106(3 Suppl):S171-8.
334. Knorr, B.; Larson, P.; Nguyen, H. H.; Holland, S.; Reiss, T. F.; Chervinsky, P.; Blake, K.; van Nispen, C. H.; Noonan, G.; Freeman, A.; Haesen, R.; Michiels, N.; Rogers, J. D.; Amin, R. D.; Zhao, J.; Xu, X.; Seidenberg, B. C.; Gertz, B. J., and Spielberg, S. Montelukast dose selection in 6- to 14-year-olds: comparison of single- dose pharmacokinetics in children and adults. *J Clin Pharmacol.* 1999 Aug; 39(8):786-93.
335. Kohn, B.; Julius, J. R., and Blethen, S. L. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues: the national cooperative growth study experience. *Pediatrics.* 1999 Oct; 104(4 Pt 2):1014-8.
336. Kong, D. S. Psychiatric disorders in pre-schoolers. *Singapore Med J.* 1995 Jun; 36(3):318-21.
337. Kozyrskyj, A. L.; Hildes-Ripstein, G. E.; Longstaffe, S. E.; Wincott, J. L.; Sitar, D. S.; Klassen, T. P., and Moffatt, M. E. Short course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD001095.

338. Krafchik, B. R. The use of topical steroids in children. *Semin Dermatol.* 1995 Mar; 14(1):70-4.
339. Kshirsagar, N. A. and Karande, S. Adverse drug reaction monitoring in pediatric practice. *Indian Pediatr.* 1996 Dec; 33(12):993-8.
340. Kumra, S.; Frazier, J. A.; Jacobsen, L. K.; McKenna, K.; Gordon, C. T.; Lenane, M. C.; Hamburger, S. D.; Smith, A. K.; Albus, K. E.; Alaghband-Rad, J., and Rapoport, J. L. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry.* 1996 Dec; 53(12):1090-7.
341. Labellarte, M. J.; Ginsburg, G. S.; Walkup, J. T., and Riddle, M. A. The treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Biol Psychiatry.* 1999 Dec 1; 46(11):1567-78.
342. Laget, J. [Psychotropic drug prescription in adolescent]. *Rev Med Suisse Romande.* 2000 Feb; 120(2):117-22.
343. Lahat, E. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care.* 1997 Dec; 13(6):449.
344. Lahat, E.; Ben-Zeev, B.; Zlotnik, J., and Sela, B. A. Aminoaciduria resulting from vigabatrin administration in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 1999 Jul; 21(1):460-3.
345. Lahat, E.; Goldman, M.; Barr, J.; Bistrizter, T., and Berkovitch, M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ.* 2000 Jul 8; 321(7253):83-6.
346. Lahat, E.; Goldman, M.; Barr, J.; Eshel, G., and Berkovitch, M. Intranasal midazolam for childhood seizures. *Lancet.* 1998 Aug 22; 352(9128):620.
347. Lahat, E.; Weiss, M.; Ben-Shlomo, A.; Evans, S., and Bistrizter, T. Bone mineral density and turnover in children with attention-deficit hyperactivity disorder receiving methylphenidate. *J Child Neurol.* 2000 Jul; 15(7):436-9.
348. Larcombe, James. Clinical evidence: Urinary tract infection in children. *BMJ.* 1999 Oct 30; 319(7218):1173-1175.
349. Laughren, T. P. Regulatory issues in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Oct; 35(10):1276-82.
350. ---. Regulatory issues in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Oct; 35(10):1276-82.
351. Lawrence, J. D.; Lawrence, D. B., and Carson, D. S. Optimizing ADHD therapy with sustained-release methylphenidate. *Am Fam Physician.* 1997 Apr; 55(5):1705-9, 1711-2.
352. le Grand, A.; Hogerzeil, H. V., and Haaijer-Ruskamp, F. M. Intervention research in rational use of drugs: a review. *Health Policy Plan.* 1999 Jun; 14(2):89-102.
353. LeFever, G. B.; Dawson, K. V., and Morrow, A. L. The extent of drug therapy for attention deficit-hyperactivity disorder among children in public schools. *Am J Public Health.* 1999 Sep; 89(9):1359-64.
354. Legarda, S. B.; Booth, M. P.; Fennell, E. B., and Maria, B. L. Altered cognitive functioning in children with idiopathic epilepsy receiving valproate monotherapy. *J Child Neurol.* 1996 Jul; 11(4):321-30.
355. Leibovitz, E. and Dagan, R. Antibiotic treatment for acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 Aug; 15(3):169-77.
356. ---. Antibiotic treatment for acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 Aug; 15(3):169-77.

357. Leonard, H. L.; March, J.; Rickler, K. C., and Allen, A. J. Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jun; 36(6):725-36.
358. ---. Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jun; 36(6):725-36.
359. Lerman-Sagie, T. and Lerman, P. Phenobarbital still has a role in epilepsy treatment. *J Child Neurol*. 1999 Dec; 14(12):820-1.
360. Levy, F. Side effects of stimulant use. *J Paediatr Child Health*. 1993 Aug; 29(4):250-4.
361. Lewis, R. Typical and atypical antipsychotics in adolescent schizophrenia: efficacy, tolerability, and differential sensitivity to extrapyramidal symptoms. *Can J Psychiatry*. 1998 Aug; 43(6):596-604.
362. Liebelt, E. L. and Shannon, M. W. Small doses, big problems: a selected review of highly toxic common medications. *Pediatr Emerg Care*. 1993 Oct; 9(5):292-7.
363. Lifshitz, M.; Gavrilov, V., and Gorodischer, R. Off-label and unlicensed use of antidotes in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Jan-2001 Feb 28; 56(11):839-41.
364. ---. [Use of unlicensed and off-label drugs in hospitalized children]. *Harefuah*. 1999 Dec 1; 137(11):532-4, 591.
365. Lindbaek, Morten; Sandhu, G; Frosh, A; Wright, A; Williamson, Peter; Patel, Suresh; Herdman, Rory, and O'Neill, Paddy. Acute otitis media. *BMJ*. 2000 Jan 15; 320(7228):182.
366. Lisman, J. A. Mag een geneesmiddel worden voorgeschreven buiten de geregistreerde indicatie? 1999; 23, 150-157.
367. Little, Paul; Gould, Clare; Williamson, Ian; Moore, Michael; Warner, Greg, and Dunleavy, Joan. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ*. 2001 Feb 10; 322(7282):336-342.
368. Liana, M. E. and Crismon, M. L. Methylphenidate: increased abuse or appropriate use? *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 1999 Jul-1999 Aug 31; 39(4):526-30.
369. Lowe-Ponsford, F and Baldwin, D. Off-label prescribing by psychiatrists. 2000; 24, 415-417.
370. Mackenzie, Audrey; Hallam, Nick; Mitchell, Elaine, and Beattie, Tom. Near patient testing for respiratory syncytial virus in paediatric accident and emergency: prospective pilot study. *BMJ*. 1999 Jul 31; 319(7205):289-290.
371. Magnus, Per and Jaakkola, Jouni J K. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ*. 1997 Jun 21; 314(7097):1795.
372. Mahalick, D. M.; Carmel, P. W.; Greenberg, J. P.; Molofsky, W.; Brown, J. A.; Heary, R. F.; Marks, D.; Zampella, E.; Hodosh, R., and von der Schmidt, E. 3rd. Psychopharmacologic treatment of acquired attention disorders in children with brain injury. *Pediatr Neurosurg*. 1998 Sep; 29(3):121-6.
373. Majeed, Azeem and Harris, Tess. Acute otitis media in children. *BMJ*. 1997 Aug 9; 315(7104):321-322.
374. Mala, E. [Enuresis from the viewpoint of the pediatric psychiatrist]. *Cesk Psychiatr*. 1995 Jul; 91(3):152-61.
375. Mandel, E. M.; Casselbrant, M. L.; Kurs-Lasky, M., and Bluestone, C. D. Efficacy of ceftibuten compared with amoxicillin for otitis media with effusion in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 May; 15(5):409-14.

376. Mandelberg, A.; Tseheri, S.; Houri, S.; Gilad, E.; Morag, B., and Priel, I. E. Is nebulized aerosol treatment necessary in the pediatric emergency department? *Chest*. 2000 May; 117(5):1309-13.
377. Manning, M. L. and Bell, L. M. The judicious use of antibiotic agents in common childhood respiratory illness. *Nurs Clin North Am*. 2000 Mar; 35(1):87-94.
378. ---. The judicious use of antibiotic agents in common childhood respiratory illness. *Nurs Clin North Am*. 2000 Mar; 35(1):87-94.
379. Mannuzza, S. and Klein, R. G. Long-term prognosis in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 Jul; 9(3):711-26.
380. Markind, J. E. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Am J Health Syst Pharm*. 1998 Mar 15; 55(6):554-62.
381. Markowitz, J. S.; Morrison, S. D., and DeVane, C. L. Drug interactions with psychostimulants. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999 Jan; 14(1):1-18.
382. Marson, A.; Beghi, E.; Berg, A.; Chadwick, D., and Tonini, C. The Cochrane collaboration: systematic reviews and their relevance to epilepsy. *The Cochrane Epilepsy Network. Epilepsia*. 1996 Oct; 37(10):917-21.
383. Marson, A. G. and Chadwick, D. Comparing antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 1996 Apr; 9(2):103-6.
384. Marson, A. G. and Chadwick, D. W. How easy are randomized controlled trials in epilepsy to find on Medline? The sensitivity and precision of two Medline searches. *Epilepsia*. 1996 Apr; 37(4):377-80.
385. ---. New drug treatments for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Feb; 70(2):143-7.
386. ---. Report of a pragmatic trial comparing clobazam and "standard" treatment in childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1999 Apr; 40(4):531-3.
387. ---. Studies of drugs in epilepsy cited by author are not evidence based. *BMJ*. 1998 Feb 28; 316(7132):703.
388. Marson, A. G.; Kadir, Z. A., and Chadwick, D. W. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ*. 1996 Nov 9; 313(7066):1169-74.
389. Marson, A. G.; Kadir, Z. A.; Hutton, J. L., and Chadwick, D. W. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia*. 1997 Aug; 38(8):859-80.
390. Marson, A. G.; Williamson, P. R.; Hutton, J. L.; Clough, H. E., and Chadwick, D. W. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3):CD001030.
391. Martin, A.; Kaufman, J., and Charney, D. Pharmacotherapy of early-onset depression. Update and new directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 Jan; 9(1):135-57.
392. Martin, R. M.; Wilton, L. V.; Mann, R. D.; Steventon, P., and Hilton, S. R. Unlicensed and off label drug use for paediatric patients. General practitioners prescribe SSRIs to children off label. *BMJ*. 1998 Jul 18; 317(7152):204.
393. Marwick, Charles. US report finds no link between MMR and autism. *BMJ*. 2001 May 5; 322(7294):1083a.
394. Massie, J. Asthma in children. Optimising therapy. *Aust Fam Physician*. 1999 Feb; 28(2):107-11.
395. Mather, C. M. and O'Kelly, S. W. Unlicensed drug administration. *Anaesthesia*. 1995 Mar; 50(3):189-90.



396. Mathern, G. W.; Giza, C. C.; Yudovin, S.; Vinters, H. V.; Peacock, W. J.; Shewmon, D. A., and Shields, W. D. Postoperative seizure control and antiepileptic drug use in pediatric epilepsy surgery patients: the UCLA experience, 1986-1997. *Epilepsia*. 1999 Dec; 40(12):1740-9.
397. Matsui, D. Drug compliance in pediatrics; clinical and research issues. 1997 Feb; 44, (1): 1-14.
398. Maynard, G. L. and Soni, P. Thioridazine interferences with imipramine metabolism and measurement. *Ther Drug Monit*. 1996 Dec; 18(6):729-31.
399. Mazur, L.; Miller, J.; Fox, L., and Howland, R. Variation in the process of pediatric asthma care. *J Healthc Qual*. 1996 May-1996 Jun 30; 18(3):11-7.
400. McDaniel, K. D. Pharmacologic treatment of psychiatric and neurodevelopmental disorders in children and adolescents (Part 1). *Clin Pediatr (Phila)*. 1986 Feb; 25(2):65-71.
401. McDougale, C. J.; Scahill, L.; McCracken, J. T.; Aman, M. G.; Tierney, E.; Arnold, L. E.; Freeman, B. J.; Martin, A.; McGough, J. J.; Cronin, P.; Posey, D. J.; Riddle, M. A.; Ritz, L.; Swiezy, N. B.; Vitiello, B.; Volkmar, F. R.; Votolato, N. A., and Walson, P. Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Background and rationale for an initial controlled study of risperidone. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 Jan; 9(1):201-24.
402. McGrath, S. A. and Bouloux, P. M. The diagnosis of childhood growth hormone insufficiency and growth hormone resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998; 11 Suppl 3:803-9.
403. McIntyre, J.; Conroy, S.; Avery, A.; Corns, H., and Choonara, I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000 Dec; 83(6):498-501.
404. ---. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000 Dec; 83(6):498-501.
405. McLeod, H. L. and Evans, W. E. Pediatric pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Pediatr Rev*. 1992 Nov; 13(11):413-21.
406. McLinn, S. A multicenter, double blind comparison of azithromycin and amoxicillin/ clavulanate for the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 Sep; 15(9 Suppl):S20-3.
407. Meltzer, E. O.; Berger, W. E.; Berkowitz, R. B.; Bronsky, E. A.; Dvorin, D. J.; Finn, A. F.; Galant, S. P.; Grossman, J.; Hampel, F. C.; Ratner, P. H.; Ruff, M. E.; Schenkel, E. J.; Segal, A. T.; Segall, N.; Stewart, G. E. 2nd; Tripathy, I.; Skoner, D. P.; Anolik, R.; Dockhorn, R. J.; van Bavel, J.; Mesarina-Wicki, B., and Nolop, K. A dose-ranging study of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jul; 104(1):107-14.
408. Mentre, F.; Dubruc, C., and Thenot, J. P. Population pharmacokinetic analysis and optimization of the experimental design for mizolastine solution in children. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001 Jun; 28(3):299-319.
409. Merck Manual. Drug Treatment In Newborns, Infants, And Children . 2000; Section 19, (chapter 258).
410. Merke, D. P.; Cho, D.; Calis, K. A.; Keil, M. F., and Chrousos, G. P. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan; 86(1):441-5.
411. Messerschmitt, P. [Depression in childhood]. *Ann Pediatr (Paris)*. 1993 Mar; 40(3):149-56.
412. Milberger, S.; Biederman, J.; Faraone, S. V.; Wilens, T., and Chu, M. P. Associations between ADHD and psychoactive substance use disorders. Findings from a longitudinal study of high-risk siblings of ADHD children. *Am J Addict*. 1997 Fall; 6(4):318-29.

413. Miura, H. Developmental and therapeutic pharmacology of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2000; 41 Suppl 9:2-6.
414. Modl, M.; Eber, E.; Steinbrugger, B.; Weinhandl, E., and Zach, M. S. Comparing methods for assessing bronchial responsiveness in children: single step cold air challenge, multiple step cold air challenge, and histamine provocation. *Eur Respir J*. 1995 Oct; 8(10):1742-7.
415. Mora, S.; Saggion, F.; Russo, G.; Weber, G.; Bellini, A.; Prinster, C., and Chiumello, G. Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. *Bone*. 1996 Apr; 18(4):337-40.
416. Mortensen, H. B.; Robertson, K. J.; Aanstoot, H. J.; Danne, T.; Holl, R. W.; Hougaard, P.; Atchison, J. A.; Chiarelli, F.; Daneman, D.; Dinesen, B.; Dorchy, H.; Garandeau, P.; Greene, S.; Hoey, H.; Kaprio, E. A.; Kocova, M.; Martul, P.; Matsuura, N.; Schoenle, E. J.; Sovik, O.; Swift, P. G.; Tsou, R. M.; Vanelli, M., and Aman, J. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med*. 1998 Sep; 15(9):752-9.
417. Morton, L. D. and Pellock, J. M. Overview of childhood epilepsy and epileptic syndromes and advances in therapy. *Curr Pharm Des*. 2000 May; 6(8):879-900.
418. Motala, C.; Kling, S.; Gie, R.; Potter, P. C.; Manjra, A.; Vermeulen, J.; Weinberg, E. G., and Green, R. Guideline for the management of chronic asthma in children--2000 update. Allergy Society of South Africa Working Group. *S Afr Med J*. 2000 May; 90(5 Pt 2):524-8, 530, 532 passim.
419. Mueller, H. P.; Fischer, W., and Cave, D. G. Pediatric asthma. *Manag Care Interface*. 1999 Oct; 12(10):44-6.
420. Nahata MC. Need for conducting research on medications unlabeled for use in pediatric patients. 1994 Sep; 28, (9): 1103-4.
421. Nantel, N. P. and Newhouse, M. T. Inspiratory flow rates through a novel dry powder inhaler (Clickhaler) in pediatric patients with asthma. *J Aerosol Med*. 1999 Summer; 12(2):55-8.
422. Nayak, A. S.; Ellis, M. H.; Gross, G. N.; Mendelson, L. M.; Schenkel, E. J.; Lanier, B. Q.; Simpson, B.; Mullin, M. E., and Smith, J. A. The effects of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray on adrenocortical function in children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Feb; 101(2 Pt 1):157-62.
423. Nelson, W. W. and Frear, R. S. Physician attitudes toward human growth hormone products. *Am J Health Syst Pharm*. 1999 Jan 1; 56(1):51-6.
424. Neveus, T. [In Process Citation]. *Lakartidningen*. 2001 Jul 11; 98(28-29):3212-5.
425. Neveus, T.; Lackgren, G.; Tuvemo, T., and Stenberg, A. Osmoregulation and desmopressin pharmacokinetics in enuretic children. *Pediatrics*. 1999 Jan; 103(1):65-70.
426. Neville, B. G. R. Fortnightly review: Epilepsy in childhood. 1997; 315, 924-930.
427. Niederhauser, VP. Prescribing for children: issues in pediatric pharmacology. *Nurse Pract*. 1997 Mar; 22(3):16-8, 23, 26-8 passim.
428. O'Callaghan, Christopher and Barry, Peter W. Asthma drug delivery devices for children. *BMJ*. 2000 Mar 11; 320(7236): 664.
429. O'Neill, P. Clinical evidence: Acute otitis media. 1999; 319, 833-835.
430. ---. Clinical evidence: Acute otitis media. 1999; 319, 833-835.
431. Oski, F. A. ed. Principles and practice of pediatrics. 1994.

432. ---. Principles and practice of pediatrics. 1994.
433. Ostergaard, M. S. Childhood asthma: parents' perspective--a qualitative interview study. *Fam Pract.* 1998 Apr; 15(2):153-7.
434. Paluck, E.; Katzenstein, D.; Frankish, C. J.; Herbert, C. P.; Milner, R.; Speert, D., and Chambers, K. Prescribing practices and attitudes toward giving children antibiotics. *Can Fam Physician.* 2001 Mar; 47:521-7.
435. Parsons, D. S. and Wald, E. R. Otitis media and sinusitis: similar diseases. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996 Feb; 29(1):11-25.
436. Pasquino, A. M.; Pucarelli, I.; Roggini, M., and Segni, M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb; 85(2):619-22.
437. Pasquino, A. M.; Pucarelli, I.; Segni, M.; Matrunola, M.; Cerroni, F., and Cerrone, F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb; 84(2):449-52.
438. Pearson, C. C. Self-induced overdose of ADHD medication. *J Paediatr Child Health.* 1996 Jun; 32(3):267.
439. Peden, D. B.; Berger, W. E.; Noonan, M. J.; Thomas, M. R.; Hendricks, V. L.; Hamedani, A. G.; Mahajan, P., and House, K. W. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Jul; 102(1):32-8.
440. Pedersen, S. What are the goals of treating pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1997 Sep; 15:22-6.
441. Pellock, J. M. Use of midazolam for refractory status epilepticus in pediatric patients. *J Child Neurol.* 1998 Dec; 13(12):581-7.
442. Pelton, S. I. Defining resistance: breakpoints and beyond implications for pediatric respiratory infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1996 Aug; 25(4):195-9.
443. Perucca, E. Pharmacological problems in the management of epilepsy in children. *Seizure.* 1995 Jun; 4(2):139-43.
444. Phillips PD ; Christenfield N , and Glynn IM. Increase in US medication error deaths between 1983and 1997. 1998; 351, 643-644.
445. Piccinelli, M.; Pini, S.; Bellantuono, C., and Wilkinson, G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta- analytic review. *Br J Psychiatry.* 1995 Apr; 166(4):424-43.
446. Pichicero, M. Short courses of antibiotic in acute otitis media and sinusitis infections. *J Int Med Res.* 2000; 28 Suppl 1:25A-36A.
447. Pichicero, M. Short courses of antibiotic in acute otitis media and sinusitis infections. *J Int Med Res.* 2000a; 28 Suppl 1:25A-36A.
448. Pichichero, M. E. Evaluating the need, timing and best choice of antibiotic therapy for acute otitis media and tonsillopharyngitis infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000c Dec; 19(12 Suppl):S131-40.
449. ---. Recurrent and persistent otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000a Sep; 19(9):911-6.
450. Pichichero, M. E. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. *Pediatr Infect Dis J.* 2000b Sep; 19(9):929-37.

451. Pichichero, M. E. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. *Pediatr Infect Dis J.* 2000b Sep; 19(9):929-37.
452. Pincus, H. A.; Tanielian, T. L.; Marcus, S. C.; Olfson, M.; Zarin, D. A.; Thompson, J., and Magno Zito, J. Prescribing trends in psychotropic medications: primary care, psychiatry, and other medical specialties. *JAMA.* 1998 Feb 18; 279(7):526-31.
453. Plotnick, L. H. and Ducharme, F. M. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (4):CD000060.
454. ---. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ.* 1998 Oct 10; 317(7164):971-7.
455. Pollard, R. Paediatrics and medication administration. Some practical issues. *Aust Nurs J.* 1998 Nov; 6(5):suppl 1-4.
456. Pons, G.; Lassale, C., and Eschwege, E. [How to improve drug development and utilization in pediatrics]. *Therapie.* 1999 Jul; 54(4):423-32.
457. Posey, D. J. and McDougle, C. J. The pharmacotherapy of target symptoms associated with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Harv Rev Psychiatry.* 2000 Jul-2000 Aug 31; 8(2):45-63.
458. Prince, J. B.; Wilens, T. E.; Biederman, J.; Spencer, T. J., and Wozniak, J. R. Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic chart review of 62 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 May; 35(5):599-605.
459. Pucarelli, I.; Segni, M.; Ortore, M.; Moretti, A.; Iannaccone, R., and Pasquino, A. M. Combined therapy with GnRH analog plus growth hormone in central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Jul; 13 Suppl 1:811-20.
460. Quintos, J. B.; Vogiatzi, M. G.; Harbison, M. D., and New, M. I. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin- releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr; 86(4):1511-7.
461. Qureshi, F.; Zaritsky, A., and Lakkis, H. Efficacy of nebulized ipratropium in severely asthmatic children. *Ann Emerg Med.* 1997 Feb; 29(2):205-11.
462. Rancurello, M. Antidepressants in children: indications, benefits, and limitations. *Am J Psychother.* 1986 Jul; 40(3):377-92.
463. Randolph, A. G. and Wang, E. E. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD000181.
464. ---. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. A systematic overview. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996 Sep; 150(9):942-7.
465. Randolph, C. and Fraser, B. Stressors and concerns in teen asthma. *Curr Probl Pediatr.* 1999 Mar; 29(3):82-93.
466. Ream, R. S.; Loftis, L. L.; Albers, G. M.; Becker, B. A.; Lynch, R. E., and Mink, R. B. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest.* 2001 May; 119(5):1480-8.
467. Rees, John and Price, John. ABC of Asthma: asthma in children; treatment. *BMJ.* 1995 Jun 10; 310(6993):1522-1527.
468. Rees, L. Causes of failure to respond to recombinant human growth hormone (rhGH). *Br J Clin Pract Suppl.* 1996 Aug; 85:32-3.

469. Rees, L.; Ward, G., and Rigden, S. P. Growth over 10 years following a 1-year trial of growth hormone therapy. *Pediatr Nephrol*. 2000 Apr; 14(4):309-14.
470. Rempel, G. and Coates, J. Special considerations for medication use in children with developmental disabilities. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1999 May; 10(2):493-509.
471. Remschmidt, H.; Fleischhaker, C.; Hennighausen, K., and Schulz, E. Management of schizophrenia in children and adolescents. The role of clozapine. *Paediatr Drugs*. 2000 Jul-2000 Aug 31; 2(4):253-62.
472. Renaud, J.; Axelson, D., and Birmaher, B. A risk-benefit assessment of pharmacotherapies for clinical depression in children and adolescents. *Drug Saf*. 1999 Jan; 20(1):59-75.
473. Rhodes, G. R.; Rohatagi, S.; Gillen, M. S.; Deluccia, F.; Banerji, D. D., and Chaikin, P. In vitro and in vivo techniques used in drug development for evaluation of dose delivery of inhaled corticosteroids. *J Clin Pharmacol*. 2001 Jan; 41(1):7-18.
474. Riddle, M. A.; Kastelic, E. A., and Frosch, E. Pediatric psychopharmacology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001 Jan; 42(1):73-90.
475. Riddle, M. A.; Labellarte, M. J., and Walkup, J. T. Pediatric psychopharmacology: problems and prospects. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1998; 8(2):87-97.
476. Rieder, M. J. Immunopharmacology and adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol*. 1993 Apr; 33(4):316-23.
477. Riordan, F. A. Use of unlabelled and off licence drugs in children. Use of unlicensed drugs may be recommended in guidelines. *BMJ*. 2000 Apr 29; 320(7243):1210.
478. Ritter, F.; Glauser, T. A.; Elterman, R. D., and Wyllie, E. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Topiramate YP Study Group. *Epilepsia*. 2000; 41 Suppl 1:S82-5.
479. Roberts, R. J. Issues and problems associated with drug delivery in pediatric patients. *J Clin Pharmacol*. 1994 Jul; 34(7):723-4.
480. Roizen, N. J.; Blondis, T. A.; Irwin, M.; Rubinoff, A.; Kieffer, J., and Stein, M. A. Psychiatric and developmental disorders in families of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996 Feb; 150(2):203-8.
481. Rosenfeld, W. E.; Doose, D. R.; Walker, S. A.; Baldassarre, J. S., and Reife, R. A. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1999 May; 20(5):339-44.
482. Rowe, B. H.; Bretzlaff, J. A.; Bourdon, C.; Bota, G. W., and Camargo, C. A. Jr. Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med*. 2000 Sep; 36(3):181-90.
483. Rowell, M and Zlotkin, S. The ethical boundaries of drug research in pediatrics. 1997 Feb; 44, (1): 27-40.
484. Ruggieri, V. L. [An approach to the pharmacological treatment of autism]. *Rev Neurol*. 1996 Nov; 24(135):1451-5.
485. Rushton, H. G. Older pharmacologic therapy for nocturnal enuresis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993 Jul; Spec No:10-3.
486. Rushton, H. G. Urinary tract infections in children; epidemiology, evaluation, and management. 1997; 44, 1133-1169.
487. Rushton, J. L.; Clark, S. J., and Freed, G. L. Pediatrician and family physician prescription of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pediatrics*. 2000 Jun; 105(6):E82.

488. Ruys-Dudok van Heel, I.; Cohen, A. F.; Wit, J. M.; van der Heijden, A. J.; van den Anker, J. N., and van Meurs, A. H. [Clinical drug research in children: current international guidelines. Committee for Proprietary Medicinal Products]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1998 Jan 3; 142(1):6-9.
489. Ruys-Dudok van Heel, I.; Cohen, A. F., and Wit, J. M. et al. Klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen: nieuwe internationale richtlijnen. 1998 Jan; 142, (1): 6-9.
490. Safer, D. J. Are stimulants overprescribed for youths with ADHD? *Ann Clin Psychiatry*. 2000 Mar; 12(1):55-62.
491. Sandler, R. H.; Finegold, S. M.; Bolte, E. R.; Buchanan, C. P.; Maxwell, A. P.; Vaisanen, M. L.; Nelson, M. N., and Wexler, H. M. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol*. 2000 Jul; 15(7):429-35.
492. Santosh, P. J. and Taylor, E. Stimulant drugs. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 9 Suppl 1:127-43.
493. Savage, M. O. and Dunger, D. B. Recombinant IGF-I therapy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 1996 Jul; 22(4):257-60.
494. Scadding, G. K. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jul; 108(1 Pt 2):59S-64S.
495. Scahill, L. and Koenig, K. Pharmacotherapy in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 1999 Jan-1999 Mar 31; 12(1):41-3.
496. Scahill, L. and Skrypeck, A. The use of traditional neuroleptics in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 1997 Jul-1997 Sep 30; 10(3):41-5; quiz 47-8.
497. Scarfone, R. J.; Loiselle, J. M.; Wiley, J. F. 2nd; Decker, J. M.; Henretig, F. M., and Joffe, M. D. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. *Ann Emerg Med*. 1995 Oct; 26(4):480-6.
498. Schaad, U. B. Toward an integrated program for patient care in pediatric infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Mar; 16(3 Suppl):S34-8.
499. Schenkel, E. J. Paediatric issues relating to the pharmacotherapy of allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2000 Dec; 1(7):1289-306.
500. Schenkel, E. J. and Berger, W. E. Treatment of allergic rhinitis with intranasal steroids and their effects on the lower airway. *Pediatr Ann*. 2000 Jul; 29(7):422-4.
501. Schenkel, E. J.; Skoner, D. P.; Bronsky, E. A.; Miller, S. D.; Pearlman, D. S.; Rooklin, A.; Rosen, J. P.; Ruff, M. E.; Vandewalker, M. L.; Wanderer, A.; Damaraju, C. V.; Nolop, K. B., and Mesarina-Wicki, B. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000 Feb; 105(2):E22.
502. Schuster, M. Urinary tract infections. 1997 Nov; 413-428.
503. Seidel, W. T. and Mitchell, W. G. Cognitive and behavioral effects of carbamazepine in children: data from benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol*. 1999 Nov; 14(11):716-23.
504. Semmekrot, B. A. De medicamenteuze behandeling van pijn bij kinderen. 1998 Nov; 32, (11).
505. ---. Hoestmedicatie bij kinderen. 2000 Nov; 34, (11b).
506. Semmekrot, B. A. and Schlooz, W. A. J. M. Farmacotherapie bij psychiatrische aandoeningen op de kinderieeftijd. 1999 Nov; 33, (11).

507. Sharek, P. J. and Bergman, D. A. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000a; (2):CD001282.
508. ---. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2000b Jul; 106(1):E8.
509. Shevell, M. and Schreiber, R. Pernoline-associated hepatic failure: a critical analysis of the literature. *Pediatr Neurol.* 1997 Jan; 16(1):14-6.
510. Sigler, M.; Strassburg, H. M., and Boenigk, H. E. Effective and safe but forgotten: methsuximide in intractable epilepsies in childhood. *Seizure.* 2001 Mar; 10(2):120-4.
511. Silver, L. B. Alternative (nonstimulant) medications in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Pediatr Clin North Am.* 1999 Oct; 46(5):965-75.
512. Silverstein, J. H. and Rosenbloom, A. L. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13 Suppl 6:1403-9.
513. Simeon, J. G. Challenges to pediatric psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci.* 1997 Jan; 22(1):15-7.
514. Simon, R. A. Update on inhaled corticosteroids: safety, compliance, and new delivery systems. *Allergy Asthma Proc.* 1999 May-1999 Jun 30; 20(3):161-5.
515. Simons, F. E.; Fraser, T. G.; Reggin, J. D.; Roberts, J. R., and Simons, K. J. Adverse central nervous system effects of older antihistamines in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996 Feb; 7(1):22-7.
516. Singh, J. and Arrieta, A. C. Of bugs and drugs. A guide through the labyrinth of antimicrobial therapy for respiratory tract infections. *Postgrad Med.* 1999 Nov; 106(6):47-54; quiz 252.
517. Sinha, S. Unlicensed drugs in neonatology: dilemma for doctors. *Indian Pediatr.* 2000 Jun; 37(6):591-4.
518. Sitholey, P. Pediatric depression and psychopharmacology. *Indian J Pediatr.* 1999 Jul-1999 Aug 31; 66(4):613-20.
519. Skaer, T. L. Dosing considerations in the pediatric patient. *Clin Ther.* 1991 Sep-1991 Oct 31; 13(5):526-44; discussion 525.
520. Skoner, D. P. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and the delivery of pediatric bronchodilator therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep; 106(3 Suppl):S158-64.
521. ---. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and the delivery of pediatric bronchodilator therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep; 106(3 Suppl):S158-64.
522. Skoner, D. P.; Szeffler, S. J.; Welch, M.; Walton-Bowen, K.; Cruz-Rivera, M., and Smith, J. A. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Feb; 105(2 Pt 1):259-68.
523. Slyper, A. The safety and effectiveness of human growth hormone using pharmacological dosing. *Med Hypotheses.* 1995 Dec; 45(6):523-8.
524. Slyper, A. H. and Swenerton, P. Experience with low-dose replacement therapy in the initial management of severe pediatric acquired primary hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998 Jul-1998 Aug 31; 11(4):543-7.
525. Smith, B. H.; Waschbusch, D. A.; Willoughby, M. T., and Evans, S. The efficacy, safety, and practicality of treatments for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2000 Dec; 3(4):243-67.

526. Smucny, J.; Fahey, T.; Becker, L.; Glazier, R., and McIsaac, W. A. Antibiotics for acute bronchitis (Cochrane Review). 2000; 4, CD000245.
527. Smyth, R. L. Research with children. Paediatric practice needs better evidence-- gained in collaboration with parents and children. *BMJ*. 2001 Jun 9; 322(7299):1377-8.
528. Smyth, R. L. and Weindling, A. M. Research in children: ethical and scientific aspects. *Lancet*. 1999 Sep; 354 Suppl 2:SII21-4.
529. Snodgrass, S. R.; Vedanarayanan, V. V.; Parker, C. C., and Parks, B. R. Pediatric patients with undetectable anticonvulsant blood levels: comparison with compliant patients. *J Child Neurol*. 2001 Mar; 16(3):164-8.
530. Spahn, J. D.; Leung, D. Y., and Szefer, S. J. New insights into the pathogenesis and management of steroid-resistant asthma. *J Asthma*. 1997; 34(3):177-94.
531. Spencer, T.; Biederman, J., and Wilens, T. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 Jan; 9(1):77-97.
532. Spencer, T.; Biederman, J.; Wilens, T.; Harding, M.; O'Donnell, D., and Griffin, S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Apr; 35(4):409-32.
533. Spencer, T.; Biederman, J.; Wilens, T.; Prince, J.; Hatch, M.; Jones, J.; Harding, M.; Faraone, S. V., and Seidman, L. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1998 May; 155(5):693-5.
534. Spencer, T.; Wilens, T.; Biederman, J.; Faraone, S. V.; Ablon, J. S., and Lapey, K. A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Jun; 52(6):434-43.
535. Sprafkin, J. and Gadow, K. D. Double-blind versus open evaluations of stimulant drug response in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1996 Winter; 6(4):215-28.
536. Stenberg, A. and Lackgren, G. Desmopressin tablets in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents. *Pediatrics*. 1994 Dec; 94(6 Pt 1):841-6.
537. Stevenson, R. D. and Wolraich, M. L. Stimulant medication therapy in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am*. 1989 Oct; 36(5):1183-97.
538. Steward, D. J. New drugs and new understandings of paediatric pharmacology. *Can J Anaesth*. 1990 May; 37(4 Pt 2):Sxl-Sxlv.
539. Storms, W. W. Risk-benefit assessment of fluticasone propionate in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *J Asthma*. 1998; 35(4):313-36.
540. ---. Risk-benefit assessment of fluticasone propionate in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *J Asthma*. 1998; 35(4):313-36.
541. Strube, George and Rudolf, Michael. For and against: Should steroids be the first line treatment for asthma? *BMJ*. 2000 Jan 1; 320(7226):47-49.
542. Sugiyama, N.; Sugie, H.; Igarashi, Y.; Ito, M., and Fukuda, T. [Low-dose levodopa therapy of autistic disorder: evaluation of clinical effectiveness]. *No To Hattatsu*. 1998 Jan; 30(1):51-5.
543. Sullivan, M. A. and Rudnik-Levin, F. Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Diagnostic and therapeutic considerations. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Jun; 931:251-70.



544. Sung, L.; Osmond, M. H., and Klassen, T. P. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad Emerg Med.* 1998 Mar; 5(3):209-13.
545. Sutcliffe, A. G. Prescribing medicines for children. 1999 Jul; 319, 70-71.
546. Swift, P. G. Optimization of insulin treatment in children. *Ann Med.* 1997 Oct; 29(5):419-24.
547. Sylvester, C. Psychopharmacology of disorders in children. *Psychiatr Clin North Am.* 1993 Dec; 16(4):779-91.
548. 't Jong, G. W. and van den Anker, J. N. [Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD); etiology, diagnosis and treatment]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000 Nov 11; 144(46):2227-8.
549. 't Jong, G. W.; Vulto, A. G.; de Hoog, M.; Schimmel, K. J.; Tibboel, D., and van den Anker, J. N. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med.* 2000 Oct 12; 343(15):1125.
550. Takata, G. and Lau, M. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. 1997 Nov: 71-111.
551. Takeoka, M.; Holmes, G. L.; Thiele, E.; Bourgeois, B. F.; Helmers, S. L.; Duffy, F. H., and Rivielo, J. J. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2001 Mar; 42(3):387-92.
552. Tamer, S. K. The pediatric non-epileptic seizure. *Indian J Pediatr.* 1997 Sep-1997 Oct 31; 64(5):671-6.
553. Taylor, Morag A; Rellly, David; Llewellyn-Jones, Robert H; McSharry, Charles; Aitchison, Tom C; Lancaster, Tim, and Vickers, Andrew. Randomised controlled trial of homoeopathy versus placebo in perennial allergic rhinitis with overview of four trial series  
Commentary: Larger trials are needed. *BMJ.* 2000 Aug 19; 321(7259):471-476.
554. Ten Eick, A. P.; Nakamura, H., and Reed, M. D. Drug-drug interactions in pediatric psychopharmacology. *Pediatr Clin North Am.* 1998 Oct; 45(5):1233-64, x-xi.
555. Thivierge, J. [Clinical report on pharmacological treatment of autism]. *Sante Ment Que.* 1998 Spring; 23(1):85-95.
556. Thompson, D. F. and Heflin, N. R. Frequency and appropriateness of drug prescribing for unlabeled uses in pediatric patients. *Am J Hosp Pharm.* 1987 Apr; 44(4):792-4.
557. Thomsett, M.; Shield, G.; Batch, J., and Cotterill, A. How well are we doing? Metabolic control in patients with diabetes. *J Paediatr Child Health.* 1999 Oct; 35(5):479-82.
558. Thornett, Andrew; Cantekin, Erdem I; King, Elizabeth; Lilford, R J; Braunholtz, David; Sandhu, G; Saleh, H A; Wright, T; Damoiseaux, R A M J; van Balen, F A M; Hoes, A W; Verheij, T J M, and de Melker, R A. Amoxicillin for otitis media in general practice. *BMJ.* 2000 Sep 23; 321(7263):765.
559. Thrailkill, K.; Quattrin, T.; Baker, L.; Litton, J.; Dwigun, K.; Rearson, M.; Poppenheimer, M.; Kotlovker, D.; Giltinan, D.; Gesundheit, N., and Martha, P. Jr. Dual hormonal replacement therapy with insulin and recombinant human insulin-like growth factor (IGF)-I in insulin-dependent diabetes mellitus: effects on the growth hormone/IGF/IGF-binding protein system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Apr; 82(4):1181-7.
560. TNO. Jaarverslag Nederlands Signaleringscentrum Kindergeneeskunde 1998, 1999 en 2000. 2001.
561. Toenders, W. G. et al. Nederlandse geneesmiddelenregistratie: meer openheid dringend gewenst. 1997; 141, 2051-2054.

562. Tosyali, M. C. and Greenhill, L. L. Child and adolescent psychopharmacology. Important developmental issues. *Pediatr Clin North Am.* 1998 Oct; 45(5):1021-35, vii.
563. Tunaoglu, F. S.; Turkas, I.; Olgunturk, R., and Demirsoy, S. Cardiac side effects of long-acting beta-2 agonist salmeterol in asthmatic children. *Pediatr Int.* 1999 Feb; 41(1):28-31.
564. Turner, S.; Gill, A.; Nunn, T.; Hewitt, B., and Choonara, I. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet.* 1996 Feb 24; 347(9000):549-50.
565. ---. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet.* 1996 Feb 24; 347(9000):549-50.
566. Turner, S.; Longworth, A.; Nunn, A. J., and Choonara, I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ.* 1998 Jan 31; 316(7128):343-5.
567. ---. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ.* 1998 Jan 31; 316(7128):343-5.
568. Turner, S.; Nunn, A. J., and Choonara, I. Unlicensed drug use in children in the UK. 1997; 1, 52-55.
569. Turner, S.; Nunn, A. J.; Fielding, K., and Choonara, I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 1999 Sep; 88(9):965-8.
570. ---. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 1999 Sep; 88(9):965-8.
571. Uhari, M.; Kontiokari, T.; Koskela, M., and Niemela, Marjo. Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media: double blind randomised trial. *BMJ.* 1996 Nov 9; 313(7066):1180-1183.
572. van den Anker, J. N. Pharmacokinetics and renal function in preterm infants. *Acta Paediatr.* 1996 Dec; 85(12):1393-9.
573. Van den Anker, J. N. and Choonara, I. ENDIC European Network for Drug Investigation in Children. 1999; 3.
574. van Nierop, J. C.; van Aalderen, W. M.; Brinkhorst, G.; Oosterkamp, R. F., and de Jongste, J. C. [Acute asthma in children; guidelines by pediatric pulmonologists for diagnosis and treatment]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997 Mar 15; 141(11):520-4.
575. Van Vliet, G. Treatment of congenital hypothyroidism. *Lancet.* 2001 Jul 14; 358(9276):86-7.
576. Velosa, J. F. and Riddle, M. A. Pharmacologic treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2000 Jan; 9(1):119-33.
577. Verberne, A. A. Managing symptoms and exacerbations in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1997 Sep; 15:46-50.
578. Verberne, A. A.; Frost, C.; Duiverman, E. J.; Grol, M. H., and Kerrebijn, K. F. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul; 158(1):213-9.
579. Vitiello, B. Current research highlights in child and adolescent psychopharmacology. *Curr Psychiatry Rep.* 2000 Apr; 2(2):110-6.
580. Vitiello, B. and Hoagwood, K. Pediatric pharmacoepidemiology: clinical applications and research priorities in children's mental health. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1997; 7(4):287-90.
581. Vitiello, B. and Jensen, P. S. Medication development and testing in children and adolescents. Current problems, future directions. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Sep; 54(9):871-6.

582. Volkmar, F. R. Pharmacological interventions in autism: theoretical and practical issues. *J Clin Child Psychol.* 2001 Mar; 30(1):80-7.
583. Walkup, J. T.; Cruz, K.; Kane, S., and Geller, B. The future of pediatric psychopharmacology. *Pediatr Clin North Am.* 1998 Oct; 45(5):1265-78.
584. Walsh, J. P. and Stuckey, B. G. What is the optimal treatment for hypothyroidism? *Med J Aust.* 2001 Feb 5; 174(3):141-3.
585. Wang, E. E. and Tang, N. K. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD001725.
586. Wang, L.; Zhao, D.; Zhang, Z.; Zuo, C.; Zhang, Y.; Pei, Y. Q., and Lo, Y. Q. Trial of antiepilepsirine (AES) in children with epilepsy. *Brain Dev.* 1999 Jan; 21(1):36-40.
587. Wang, S. Z. and Forsyth, K. D. Asthma and respiratory syncytial virus infection in infancy: is there a link? *Clin Exp Allergy.* 1998 Aug; 28(8):927-35.
588. Warner, J O. Review of prescribed treatment for children with asthma in 1990. *BMJ.* 1995 Sep 9; 311(7006):663-666.
589. Watson, R. L.; Dowell, S. F.; Jayaraman, M.; Keyserling, H.; Kolczak, M., and Schwartz, B. Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: reported practice, actual practice, and parent beliefs. *Pediatrics.* 1999 Dec; 104(6):1251-7.
590. ---. Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: reported practice, actual practice, and parent beliefs. *Pediatrics.* 1999 Dec; 104(6):1251-7.
591. ---. Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: reported practice, actual practice, and parent beliefs. *Pediatrics.* 1999 Dec; 104(6):1251-7.
592. Watts, G. Drug prescribing. Licensing flaws. *Health Serv J.* 1999 Jan 28; 109(5639):suppl 9-11.
593. Weinberg, E. G. and Naya, I. Treatment preferences of adolescent patients with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000 Feb; 11(1):49-55.
594. Weiner, John M; Abramson, Michael J, and Puy, Robert M. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998 Dec 12; 317(7173):1624-1629.
595. Weintrob, A. Pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000 Apr; 39(4):397-8.
596. Weisberg, S. C. Pharmacotherapy of asthma in children, with special reference to leukotriene receptor antagonists. *Pediatr Pulmonol.* 2000 Jan; 29(1):46-61.
597. Weiss, M.; Jain, U., and Garland, J. Clinical suggestions for management of stimulant treatment in adolescents. *Can J Psychiatry.* 2000 Oct; 45(8):717-23.
598. Welch, M. J. Challenges in evaluating controller asthma therapy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep; 106(3 Suppl):S165-70.
599. Weller, E. B.; Weller, R. A., and Davis, G. P. Use of venlafaxine in children and adolescents: a review of current literature. *Depress Anxiety.* 2000; 12 Suppl 1:85-9.
600. Werk, L. N. and Bauchner, H. Practical considerations when treating children with antimicrobials in the outpatient setting. *Drugs.* 1998 Jun; 55(6):779-90.
601. Wheless, J. W. Pediatric use of intravenous and intramuscular phenytoin: lessons learned. *J Child Neurol.* 1998 Oct; 13 Suppl 1:S11-4; discussion S30-2.
602. White, J. and Jordan, S. The endocrine system. Hypothyroidism. *Nurs Times.* 1998 Jul 22-1998 Jul 28; 94(29):50-3.

603. Wilens, T. E.; Biederman, J.; Abrantes, A. M., and Spencer, T. J. A naturalistic assessment of protriptyline for attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Nov; 35(11):1485-90.
604. Wilens, T. E.; Spencer, T.; Biederman, J.; Wozniak, J., and Connor, D. Combined pharmacotherapy: an emerging trend in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 Jan; 34(1):110-2.
605. Wilens, T. E.; Spencer, T. J.; Biederman, J.; Girard, K.; Doyle, R.; Prince, J.; Polisner, D.; Solikhah, R.; Comeau, S.; Monuteaux, M. C., and Parekh, A. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry*. 2001 Feb; 158(2):282-8.
606. Wilhelmina Kinderziekenhuis Universitair Medisch Centrum Utrecht. Geneesmiddelen Formularium voor Kinderen. 1999.
607. Williamson, P. R.; Marson, A. G.; Tudur, C.; Hutton, J. L., and Chadwick, D. Individual patient data meta-analysis of randomized anti-epileptic drug monotherapy trials. *J Eval Clin Pract*. 2000 May; 6(2):205-14.
608. Wilson, J. T.; Kearns, G. L.; Murphy, D., and Yaffe, S. J. Paediatric labelling requirements. Implications for pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Apr; 26(4):308-25.
609. Wit, J. M. The use of GH as pharmacological agent (minireview). *Endocr Regul*. 2000 Mar; 34(1):28-32.
610. Woerber, K. A. The year in review: the thyroid. *Ann Intern Med*. 1999 Dec 21; 131(12):959-62.
611. Wong, S. L.; Kearns, G. L.; Kemp, J. P.; Drajesk, J.; Chang, M.; Locke, C. S.; Dube, L. M., and Awni, W. M. Pharmacokinetics of a novel 5-lipoxygenase inhibitor (ABT-761) in pediatric patients with asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Nov-1998 Dec 31; 54(9-10):715-9.
612. Yuen, A. W. Lamotrigine: a review of antiepileptic efficacy. *Epilepsia*. 1994; 35 Suppl 5:S33-6.
613. Yukawa, E.; Hokazono, T.; Satou, M.; Ohdo, S.; Higuchi, S., and Aoyama, T. Pharmacokinetic interactions among phenobarbital, carbamazepine, and valproic acid in pediatric Japanese patients: clinical considerations on steady-state serum concentration-dose ratios. *Am J Ther*. 2000 Sep; 7(5):303-8.
614. Zupanc, M. L. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1996 Sep; 71(9):899-916.